FEINNADELPUNKTION UND KATHETERABSAUGUNG BEI DER ZYTODIAGNOSTIK VON LUNGENTUMOREN

Helmuth Gahbauer

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546014_0075

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München

Direktor: Professor Dr. M. E D E R

F E I N N A D E L P U N K T I O N UND K A T H E T E R -

A B S A U G U N G BEI DER Z Y T O D I A G N O S T I K

VON L U N G E N T U M O R E N

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinschen Fakultät

der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Helmuth GAHBAUER

aus

Augsburg - Stadtbergen

Jahr

1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr.M. Eder
Dekan: Professor Dr.W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.7.1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

E I N L E I T U N G 5

Geschichtliches 6

Derzeitiger Stand 9

M A T E R I A L U N D M E T H O D I K 1o

Untersuchungsmaterial 1o

1. Materialgewinnung zur Zytodiagnostik 1o

Katheterabsaugung 11

Transtracheale, bzw.
Transbronchiale Punktion 12

Transthorakale Punktion 12

2. Materialgewinnung zur histologischen
Untersuchung 13

Probeexcision aus dem Bronchialsystem 13

Mediastinoskopie 13

3. Verarbeitung des zytologischen und
histologischen Materials 14

4. Kriterien zur Auswahl der einzelnen
Untersuchungsmethoden 14

Seite

E R G E B N I S S E 16

1. Zahl und Aufstellung der durchgeführten Untersuchungen 16

2. Zusammenstellung der ermittelten Diagnosen 16

a) Maligne Tumoren 16

b) Gutartige Tumoren 18

c) Tuberkulose und Morbus Boeck 19

d) Gerüsterkrankungen 19

3. Rate der falsch positiven zytologischen Befunde 19

4. Leistungsfähigkeit der Biopsiemethoden 2o

a) Transbronchiale Punktion 22

b) Katheterabsaugung 22

c) Transthorakale Punktion 22

d) Probeexcisionen bei Broncho- und Mediastinoskopie 24

5. Trefferquoten der Biopsiemethoden in Abhängigkeit von der Tumorlage (zentral oder Peripher) 24

a) Transbronchiale Punktion 25

b) Transthorakale Punktion 25

c) Katheterabsaugung 25

d) Probeexcisionen bei Broncho- und Mediastinoskopie 27

Seite

M A L I G N I T Ä T S K R I T E R I E N 28

Veränderungen des Kerns 29

Veränderungen des Zytoplasmas 29

T Y P E N D I A G N O S E DER ZYTODIAGNOSTIK 31

Einteilung der Karzinomtypen 31

Ergebnisse 32

Zytologische Kriterien der Tumortypen 34

1. Kleinzellig undiff. Karzinom (oat - cell) 34

2. Großzelliges, (= polymorphzelliges) undiff. Karzinom 34

3. Plattenepithelkarzinom 35

4. Adenokarzinom 36

5. Alveolarkarzinom 37

D I S K U S S I O N 39

Leistungsfähigkeit der kombinierten Zytodiagnostik 39

Punktionszytologie 41

Transbronchiale Punktion 42

Abhängigkeit der transbronchialen Punktionsergebnisse von Lage und Ausbreitung des Tumors 44

Transthorakale Punktion 45

Komplikation und Gefahren der Punktionstechniken 47

Seite

Die Katheterabsaugung 5o

Vorteile der gezielten Zytodiagnostik gegenüber der Sputumuntersuchung 52

Leistungsfähigkeit der Probeexcisionen bei Bronchoskopie und Mediastinoskopie 54

Zur Differentialdiagnose der Tumortypen 56

Ursachen falsch positiver Befunde 6o

Zytologie gutartiger, entzündlicher und präcanceröser Veränderungen der Bronchialschleimhaut 62

Ursachen falsch negativer zytologischer Ergebnisse 64

Bemerkungen zur Frühdiagnose 67

Z U S A M M E N F A S S U N G 7o

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S 72

E I N L E I T U N G

Nach O. WARBURG (78) werden von den 25 Millionen derzeit in der Bundesrepublik Deutschland lebenden Männern mindestens 1 Million an Krebs der Luftwege sterben.

"Seit 1963 ist der Lungenkrebs in der Bundesrepublik Deutschland die häufigste Krebstodesursache geworden." (46,76) "Die jährliche Zunahme der Lungenkrebsmortalität während der letzten 10 Jahre lag in der BRD bei 8,5 % bei Männern und 3,4 % bei den Frauen. Die Anzahl der männlichen Lungenkrebs-Sterbefälle ist in der BRD von 1952 - 1965 von 6 296 auf 15 960, (das entspricht einer Steigerung von 253 %), angestiegen." (76) "In England betrug die Steigerung von 1950 - 1960 365 %." (27) "Es handelt sich dabei nicht um eine nur statistisch durch bessere Diagnostik vorgetäuschte, sondern um eine reale und absolute Zunahme der Krankheitsfälle" (1) "Sollte dieser Trend weiter anhalten, dann muß man im Jahre 2 000 allein im Bereich der heutigen BRD mit jährlich rund 40 000 Lungenkrebstodesfällen bei Männern rechnen." (76)

"Wir stehen heute vor dem Problem des Bronchialkarzinoms wie unsere Groß- und Urgroßeltern vor dem der Tuberkulose. Die Erkrankungen nehmen von Jahr zu Jahr stärker zu als unsere therapeutischen Möglichkeiten." (32)

Diese erschreckende Tatsache verlangt nach einer Erweiterung der diagnostischen Hilfsmittel, da eine erfolgreiche Therapie die Frühdiagnose zur Voraussetzung hat. Nach den großen Erfolgen der Vaginalzytologie ist es nicht verwunderlich, daß sich hierbei die Anstrengungen vor allem auf die Lungenzytologie konzentrieren.

G E S C H I C H T L I C H E S

Die Geschichte der Lungenzytologie reicht weit in das letzte Jahrhundert zurück und ist eng mit den Anfängen der Zytologie überhaupt verbunden.

Der erste, der ein Krankheitsbild zytologisch begründete und diagnostizierte, war RUDOLF VIRCHOW mit seinem Leukämiebegriff. PAUL EHRLICH (22) setzte diese Arbeit systematisch fort und gab der Hämozytologie klinische Verwendbarkeit und Bedeutung. Er eröffnete damit die Möglichkeit, aus isolierten Zellen diagnostische und prognostische Schlüsse zu ziehen.

Aber noch viele Jahre vor VIRCHOW seine zyto-pathologischen Erkenntnisse niederlegte, untersuchten mehrere Autoren isolierte Zellen aus Geweben, Flüssigkeiten und Sekreten unter normalen und pathologischen Bedingungen. JOHANNES MÜLLER (63) veröffentlichte 1838 ein Buch über die strukturellen Charakteristiken des Krebses. Seine mikroskopischen Untersuchungen berücksichtigten dabei sowohl histologische, als zytologische Kriterien.

DONNÉ (16) beschrieb 1845 als erster exfoliierte Zellen aus dem Respirationstrakt. DONNÉ'S Monographie enthielt zwar keine Studien über das bösartige Wachstum, gab aber als erster einen ausführlichen Überblick über Normal- und Entzündungszellen.

Ein weiterer Beitrag kam aus Frankreich: LEBERT (56) beschrieb 1851 in seinem Kapitel "élément spécifique du cancer, cellule cancéreuse" die Charakteristiken von Krebszellen. Er wies auf deren Polymorphismus, auf ihre vergrößerten Kerne und Nucleolen hin. LEBERT betrieb auch als erster Punktions-

zytologie und war somit deren Vorläufer.

1853 beschrieb DONALDSON (15) als erster Zellbilder von Abstrichen aus normalen und Krebszellen.

1887 gelang es HAMPELN (41) erstmals bei einem Patienten mit Bronchuskarzinom, Krebszellen im Sputum nachzuweisen.

1919 berichtete HAMPELN über eine Serie von Bronchialkarzinomen, die durch Sputumuntersuchungen entdeckt worden waren. Bei 13 seiner 20 Bronchialkarzinomfälle konnte er Tumorzellen im Sputum finden.

Trotz des frühen Beginns konnte sich die Zytologie auf Grund der sich immer schneller entwickelnden Röntgendiagnostik nur langsam durchsetzen. Erst in den letzten Jahrzenten kam es zu einer "Renaissance der Morphologie" (62).

1935 berichteten DUDGEON und WRIGLEY (17) bei 58 Lungenkarzinomen über 68 % positive Diagnosen mit Hilfe der Sputumzytologie. Über größere Erfahrungen der transthorakalen Lungenpunktion berichteten zum erstenmal MARTIN und ELLIS (59) 1934 und WUHRMANN (79) 1937. Wurde die Lungenpunktion Ende des vergangenen Jahrhunderts nur zur Pneumoniediagnostik verwandt, so erwies sie sich jetzt auch zur Geschwulstdiagnostik als sehr nützlich. Die Zytologie kam jedoch in diesen Jahren nie zum Durchbruch. "Das von zahlreichen Pathologen autoritär gefällte Urteil, daß an der Einzelzelle keine morphologischen Charakteristika nachzuweisen sind, an denen die Malignität zu erkennen ist, setzte die klinisch betriebene Zytologie erheblich an Wert herab" (45).

Erst 1943 gab PAPANICOLAOU (66) der Zytologie durch seine bahnbrechende Monographie über die Tumordiagnose im Vaginalsekret neuen Auftrieb. Nach den guten Erfolgen PAPANICOLAOU'S auf gynäkologischem Gebiet wurde vielfach angenommen, daß die von PAPANICOLAOU entwickelte Färbung entscheidend für die Krebsdiagnose sei. "Dieser Irrglaube an die Färbung hatte jedoch einen katalytischen Effekt

auf PAPANICOLAOU selbst, wie auf die übrige medizinische Welt und trieb die Zytologie auch auf anderen Gebieten kräftig voran. Die Lungenzytologie erwachte im Zuge dieser Begeisterung wieder aus ihrem Schlummerzustand, nicht zuletzt deswegen, weil PAPANICOLAOU die Malignitätskriterien schärfer definierte"(10).

Ein Jahr nach PAPANICOLAOU'S berühmter Arbeit veröffentlichte WANDALL (77) in Kopenhagen 1944 seine Studie über neoplastische Zellen im Sputum. Er konnte 84 % seiner Lungenkrebsfälle durch die Sputumuntersuchung richtig diagnostizieren. Von diesem Zeitpunkt an setzten die Bemühungen auf dem Gebiet der Lungenzytologie massiv ein und wir finden eine Anzahl von Arbeiten darüber.

D E R Z E I T I G E R S T A N D

Die Entwicklung seit dieser Zeit sei nur kurz skizziert:

Die Bemühungen zielen vor allem darauf hin, reichliches und damit gut auszuwertendes Material zu erhalten.

Es wurde versucht, in erster Linie die Verarbeitung des gewonnenen Materials zu verbessern. "Fixierung und Einbettung der zentrifugierten Sputen und Bronchialsekrete in Paraffin ermöglichten eine histologische Verarbeitung. Dadurch sollen die Tumorzellen wesentlich leichter aufzufinden sein, als in den großflächigen Ausstrichpräparaten" (20,50,51).

Die größten Verbesserungsbemühungen erstreckten sich allerdings nicht auf die Verarbeitung, sondern auch auf die Art der Gewinnung zytologischen Untersuchungsmaterials. "Durch vorherige Inhalation gelang es, die Qualität des Sputums wesentlich zu verbessern" (5).

Einen entscheidenden Fortschritt brachte die Einführung der Katheterbiopsie im Rahmen einer Bronchoskopie und die Punktionsmethoden. Damit ist es möglich, Zellmaterial unmittelbar vom Tumor zu gewinnen.

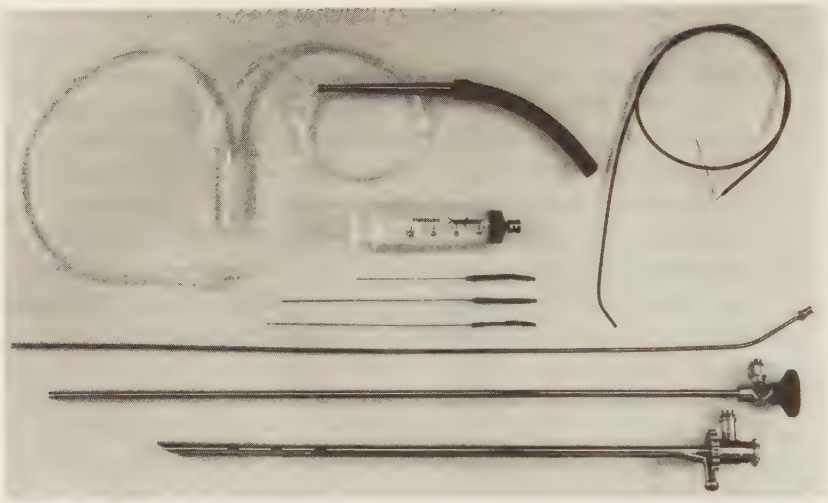

Abb. I: Benötigtes Instrumentarium zur gezielten Zytodiagnostik

(von unten nach oben: Bronchoskop, Winkeloptiken, Punktionsnadeln mit Ansatzstück, 20 ml Spritze, Verbindungsschlauch zur Vakuumpumpe mit Auffanggefäß, Uretherkatheter)

Abb. II: Transbronchiale Feinnadelpunktion eines verdächtigen Lungenherdes

Abb. III: Katheterabsaugung eines verdächtigen Lungenherdes

MATERIAL UND METHODIK

UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Als Grundlage für die vorliegende Arbeit wurde Material ausgewertet, das in einer fortlaufenden Untersuchungsreihe vom April bis Mitte Februar 197o in der Chirurgischen Universitätsklinik München (Direktor Professor Dr. R. ZENKER) bei 182 Patienten gewonnen wurde. Die Materialentnahme erfolgte durch Dr. R. ERPENBECK und Dr. F. SPELSBERG unter Leitung von Professor Dr. H. PICHLMAIER. Es handelte sich dabei um Patienten mit unklaren Lungen- und Mediastinalbefunden, bei welchen transtracheale, bzw. transbronchiale Feinnadelpunktionen, gezielte Katheterabsaugungen und bei peripheren Herden auch transthorakale Feinnadelpunktionen, zum Teil kombiniert, durchgeführt und zytologisch ausgewertet wurden. Gleichzeitig wurde bei der Bronchoskopie, bzw. Mediastinoskopie auch, soweit möglich, eine Probeexcision zur histologischen Untersuchung entnommen. Die einzelnen Methoden der Materialgewinnung wurden auf ihre diagnostische Wertigkeit hin geprüft und das jeweilige zytologische Ergebnis mit dem histologischen Ergebnis verglichen.

1. MATERIALGEWINNUNG ZUR ZYTODIAGNOSTIK

Der Untersuchungsvorgang ging wie folgt vor sich: Nach Einführung des Bronchoskops in Beatmungsnarkose wurden zunächst die Haupt- und Segmentbronchien mit Winkeloptiken makroskopisch beurteilt.

Anschließend wurde mit einem Uretherkatheter gezielt von der makroskopisch oder röntgenologisch auffälligen Stelle abgesaugt (Katheterabsaugung). Im Anschluß an die Absaugung wurde der verdächtige Herd punktiert, entweder transbronchial oder transthorakal. Zum Schluß wurde noch versucht, an einer makroskopisch auffälligen Stelle eine Probeexcision zu machen. Waren diese Untersuchungen alle negativ und bestand der Verdacht auf Malignität weiter, so wurde die Untersuchung wiederholt.

Wenn möglich wurde das für die zytologische Untersuchung gewonnene Material gleichzeitig zur bakteriologischen Untersuchung gegeben.

KATHETERABSAUGUNG

Es wurde versucht, den Katheter möglichst nahe an den Tumor zu bringen. Dazu wurde ein dünner Uretherkatheter bis in die subsegmentären Bronchialverzweigungen an den Tumor herangeführt. Zu diesem Zweck wurde der Uretherkatheter an der Spitze je nach der Topographie des entsprechenden Segmentbronchus vorgebogen, dann unter Sicht durch das Bronchoskop in den verdächtigen Segmentbronchus eingeführt und blind zum Herd vorgeschoben. War dies gelungen, so wurde mit einer Vakuumpumpe scharf aspiriert, wobei der Katheter leicht hin- und hergeführt wurde. Die traumatisierende Wirkung dieser scharfen Absaugung in unmittelbarer Tumornähe sollte die Ablösung von Tumorzellen herbeiführen. Das Aspirat wurde in einem Gefäß zwischen Katheter und Absaugpumpe aufgefangen und mit einer Spritze auf einen Objektträger geblasen.

TRANSTRACHEALE UND TRANSBRONCHIALE PUNKTION

Zur transbronchialen Punktion wurden eigens hergestellte 6 - 10 cm lange modifizierte Franzén Nadeln mit einem Durchmesser von o,6 - o,7 mm verwendet. Bei entfernteren Lungenherden wurden teilweise bis zu 12 cm lange Nadeln eingesetzt. Um den Nadeln gegenüber dem langen Ansatzstück, das im Bronchoskop zu liegen kommt, Beweglichkeit zu verleihen, die dem Untersucher nicht nur ermöglicht, gerade ins Mediastinum, sondern auch seitlich ins Lungenparenchym zu punktieren, war die Nadel mit dem Ansatzstück durch ein 3 cm langes, mit Gummi umkleidetes Federstück verbunden (siehe Abbildung I).

Die Punktionen wurden in Vollnarkose bei Atemstillstand nach vorhergehender Sauerstoffüberflutung an der trachealen bzw. bronchialen Carina oder an der Hinter- und Seitenwand der Hauptbronchien bzw. Trachea vorgenommen. Damit wurde eine Verletzung der großen Gefäße umgangen. Zur Vermeidung von Luftembolien war die Nadel mit einem Hahnkonus bestückt, Nach dem Einstechen wurde eine 2o ml Spritze aufgesetzt und scharf aspiriert.

TRANSTHORAKALE PUNKTION

Nur bei peripheren Lungenveränderungen wurde, vorausgesetzt die Pleurablätter waren verklebt, eine transthorakale Punktion durchgeführt. Bei kleinen Herden wurde unter Kontrolle zweier Bildverstärker - Fernsehketten, die in einem um 90 Grad zueinander gewinkeltem Strahlengang das Herdgebiet ständig in zwei Ebenen erfaßten, punktiert. Bei großen Herden konnte auf eine Röntgenkontrolle verzichtet werden.

Sobald man mit der Nadel den Herd erreicht hatte, wurde eine Spritze aufgesetzt oder die Nadel mittels eines Schlauches an eine Vakuumpumpe angeschlossen. Unter ständigem Sog durchdrang man nun den Herd in verschiedenen Richtungen, um von möglichst vielen Stellen Material zu aspirieren. Die Aspiration erfolgte wiederum nach vorhergehender Sauerstoffüberflutung und totaler Relaxierung in Atemmittellage.

2. MATERIALGEWINNUNG ZUR HISTOLOGISCHEN UNTERSUCHUNG

PROBEEXCISION AUS DEM BRONCHIALSYSTEM

Zur histologischen Sicherung des Befundes und zur Kontrolle der zytologischen Ergebnisse wurde im Anschluß an die zytologische Materialgewinnung versucht, mit einer Holdinger Zange, die durch das Bronchoskop eingeführt wurde, eine Probeexcision zu entnehmen. Von den Probeexcisionen wurde in einigen Fällen auch ein Tupfpräparat zur zytologischen Untersuchung angefertigt.

MEDIASTINOSKOPIE

Die Mediastinoskopie wurde meist im gleichen Untersuchungsgang im Anschluß an die übrigen diagnostischen Maßnahmen durchgeführt. Dabei wurden Proben von Lymphknoten oder von verdächtigem Gewebe entnommen. Die Lymphknoten wurden je nach der Stelle, an der sie sich befanden, einzeln aufbewahrt und entsprechend gekennzeichnet.

3. VERARBEITUNG DES ZYTOLOGISCHEN UND HISTOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGSMATERIALS

Das gewonnene Zellmaterial wurde durch Druck auf die Vakuumspritze auf dem Objektträger ausgeblasen und ausgestrichen. Nach Lufttrocknung wurden die Präparate nach PAPPENHEIM gefärbt und anschließend zytologisch ausgewertet.

Die Probeexcisionen wurden nach Formolfixierung in Paraffin eingebettet und mit Hämatoxillin - Eosin gefärbt.

4. KRITERIEN ZUR AUSWAHL DER EINZELNEN UNTERSUCHUNGS - METHODEN

Grundsätzlich wurde versucht, von den aufgeführten Untersuchungsmethoden immer mehrere nebeneinander durchzuführen. Jedoch konnten nicht alle angeführten Methoden routinemäßig durchgeführt werden, vielmehr wurden die Untersuchungsmethoden nach den Verhältnissen des einzelnen Falles ausgewählt.

Die transbronchiale Punktion wurde fast in allen Fällen durchgeführt. Es wurde auf sie nur bei extrem peripher gelegenen Herden verzichtet, bei denen ihre Ausführung als unmöglich oder zu schwierig erschien. Bei peripheren Rundherden fand vorwiegend die transthorakale Punktion Verwendung, bei zentralen Herden wurde die transbronchiale Punktion oder die Katheterabsaugung bevorzugt.

Die Katheterabsaugung hatte Vorrang bei allen endobronchial wachsenden Karzinomen in den einsehbaren Abschnitten des Bronchialsystems. Hier unterblieb teilweise eine transbronchiale Punktion, da von der Absaugung ein besseres Ergebnis erwartet wurde. Wurde dennoch transbronchial punktiert, so nur um festzustellen, wie weit die Tumorinfiltration reichte. Auf die Katheterabsaugung wurde verzichtet, wenn der Bronchus zwischen Tumor und Hauptbonchus stenosiert war und selbst ein dünner Katheter nicht mehr eingeführt werden konnte.

Eine Probeexcision zur anschließenden histologischen Untersuchung wurde immer entnommen, wenn sich der Tumor in einem bronchoskopisch einsehbaren Bereich befand.

Die Mediastinoskopie wurde nicht routinemäßig durchgeführt, sondern nur bei besonderer Fragestellung und zur Operationsentscheidung. War die Metastasierung noch nicht in die mediastinalen und paratrachealen Lymphknoten der kontralateralen Seite vorgedrungen, so war eine Operationsindikation gegeben.

E R G E B N I S S E

1) ZAHL UND AUFSTELLUNG DER DURCHGEFÜHRTEN UNTERSUCHUNGEN

Bei insgesamt 182 Patienten wurden folgende Untersuchungen durchgeführt um Zellmaterial für zytologische Ausstrichsuntersuchungen zu gewinnen:

Transbronchiale, bzw. Transtracheale Punktionen	163
Transthorakale Punktionen	18
Mediastinale Punktionen	5
Katheterbiopsien	128

Diesen zytologischen Untersuchungen stehen bei 113 von 182 Patienten histologische Untersuchungen der bei der Bronchoskopie oder bei der Mediastinoskopie gewonnenen Probeexcisionen gegenüber. Histologisch ausgewertet wurden:

Bronchus - Probeexcisionen	76
Mediastinale Lymphknoten	65

2) ZUSAMMENSTELLUNG DER ERMITTELTEN DIAGNOSEN:

a) Maligne Tumoren

Insgesamt fanden sich in dem untersuchten Krankengut 96 maligne Tumoren, die entweder durch die Operation, Sektion oder den klinischen Verlauf gesichert werden konnten. Die 96 malignen Tumoren gliedern sich wie folgt auf:

Primäre Bronchialkarzinome	82
Karzinommetastasen	7
Sarkome	3
Lymphogranulomatosen	4

Von den 96 gesicherten malignen Tumoren der Lunge und des Mediastinums wurden 93 durch Biopsiemethoden mit anschließender zytologischer Untersuchung diagnostiziert, dagegen konnte durch Probeexcision nur in 43 Fällen Material entommen werden, das eine histologische Tumordiagnose ermöglichte. Meist konnte in diesen Fällen kein Tumorgewebe erreicht werden, sondern nur perifokales Entzündungsgewebe und damit eine "unspezifische Entzündung" diagnostiziert werden.
Durch zytologische Untersuchungsmethoden konnte nur ein primäres Bronchialkarzinom nicht erfaßt werden, es wurde durch die histologische Untersuchung der Probeexcision aus dem Bronchusbereich gesichert.
In einem Fall konnte das Karzinom trotz wiederholter Punktionen und Absaugungen zunächst zytologisch nicht entdeckt werden. Durch mehrmals durchgeführte Sputumuntersuchungen wurde die Diagnose schließlich gesichert.
Bei einem Patienten mit mediastinalem Morbus Hodgkin konnte die Diagnose erst nach Thorakotomie histologisch verifiziert werden.

b) Gutartige Tumoren

Bei fünf Patienten mit einem gutartigen Tumor lautete die histologische Diagnose der Operationspräparate:

	DIAGNOSE NACH		ENDGÜLTIGE DIAGNOSE
	PUNKTION U. ABSAUGUNG + anschl. zytologische Auswertung	PROBEEXCISION BEI BRONCHO- U. MEDIASTINOSKOPIE + anschl. histologische Auswertung	gesichert durch Operation/Sektion/Klinik
Maligne Tumoren	93	43	96
Gutartige Tumoren	2	1	5
Tuberkulose / MORBUS BOECK	16	12	19
Unspez.Entzündungen	41	52	51
Gerüsterkrankungen	—	—	12 (Lingulabiopsie)
Kein patholog.Befund	29	5	
Falsch Positiv	1		

Tab. I : Zusammenstellung der durch die einzelnen Materialgewinnungsmethoden ermittelten Diagnosen bei 182 Patienten mit röntgenologisch unklaren Lungen- und Mediastinalveränderungen.

Bronchusadenom	1 x
Osteochondrom	1 x
Thymom	2 x
Lipom	1 x

Davon war das Osteochondrom, das Lipom und ein Thymom zytologisch nicht diagnostiziert worden.

c) Tuberkulose und Morbus Boeck

Insgesamt fanden sich in dem untersuchten Krankengut 19 TBC- und Morbus Boeckfälle. Davon konnten 16 Fälle mit Hilfe der zytologischen Biopsiemethoden verifiziert werden.

d) Gerüsterkrankungen

Bei 12 Patienten mit Gerüsterkrankungen fand sich in den zytologischen Ausstrichpräparaten kein pathologischer Befund, da aus dem Zellausstrich keine Aussagen über die Organstruktur gemacht werden konnten.
Wenn auch bei Gerüsterkrankungen die Diagnose durch die Zytologie nicht gestellt werden konnte, so trug sie doch zum Ausschluß eines malignen Prozesses bei.

3) RATE DER FALSCH POSITIVEN ZYTOLOGISCHEN BEFUNDE:

Bei einem Patienten mit ausgedehnter chronischer Pneumonie und starker Alveolarzellproliferation wurde ein falsch positiver Karzinombefund erhoben, das entspricht einer Rate von

1 % falsch positiver Befunde.

4) LEISTUNGSFÄHIGKEIT DER BIOPSIEMETHODEN

Der Schwerpunkt der Untersuchung lag bei der transbronchialen Punktion und der Katheterabsaugung. Bei 96 malignen Lungentumoren wurde die transbronchiale Punktion 86 mal durchgeführt, die Katheterabsaugung 72 mal. Die transbronchiale Punktion erbrachte in 7o Fällen ein positives Ergebnis, die Katheterabsaugung in 48 Fällen. Es wurde, soweit es möglich erschien, immer versucht, mehrere Untersuchungsmethoden bei einem Patienten gleichzeitig anzuwenden. Dadurch konnte ein hoher Grad an Sicherheit bei der Diagnosestellung erreicht werden. Durch Kombination von transbronchialer Punktion, Katheterabsaugung und transthorakaler Punktion konnte bei 96 malignen Tumoren in 93 Fällen die Diagnose geklärt werden. Dies entspricht einer Trefferquote von 97 % bei kombiniertem zytodiagnostischem Vorgehen.

Der Wert der einzelnen Untersuchungsmethoden wird besonders deutlich, wenn die Fälle berücksichtigt werden, in denen jeweils nur eine Methode ein positives Ergebnis brachte. Andere Untersuchungsmethoden waren in diesen Fällen entweder nicht durchzuführen, oder brachten ein negatives Ergebnis. So konnte die transbronchiale Punktion in 36 Fällen, die Katheterabsaugung in 18 und die transthorakale Punktion in 7 Fällen als einzige Methode die Diagnose klären. In einem Fall war nur die Probeexcision aus dem Bronchus erfolgreich; hier versagten alle zytologischen Untersuchungen.

Eine Übersicht über die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen und die jeweils positiven Ergebnisse gibt die Abbildung IV (Seite 21).

Um die verschiedene Leistungsfähigkeit und diagnostische Wertigkeit der transbronchialen Punktion und

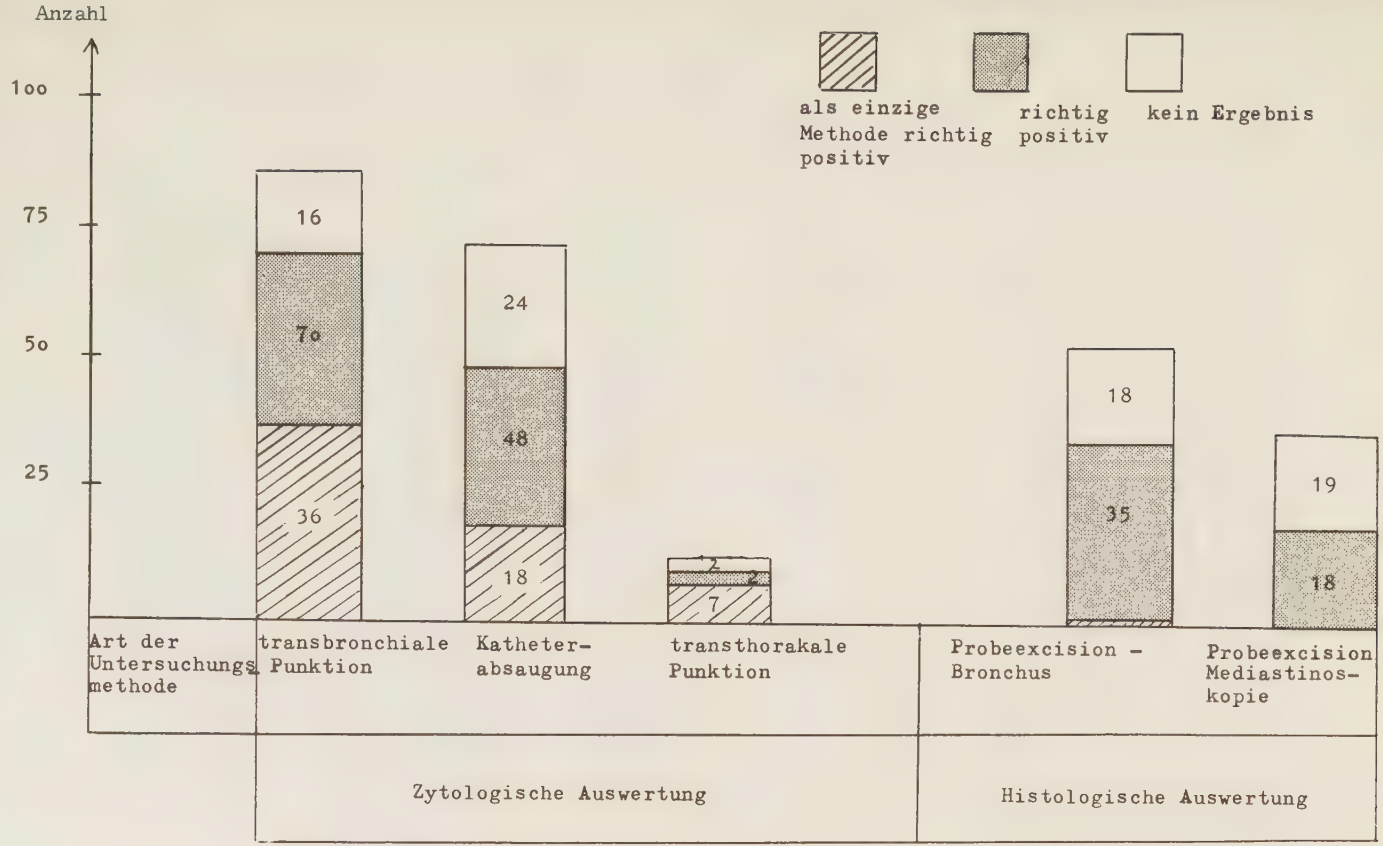

Abb. IV: Übersicht über die Häufigkeit der zur Verwendung gekommenen Biopsiemethoden und die Anzahl der jeweils erzielten positiven Ergebnisse bei 96 malignen Tumoren der Lunge.

der Katheterabsaugung beurteilen zu können, wurde innerhalb der 96 malignen Tumoren eine Gruppe von 66 Tumoren herausgegriffen, bei denen beide Methoden nebeneinander, also sowohl eine Katheterabsaugung, als auch eine transbronchiale Punktion routinemäßig durchgeführt wurden. Diese Methoden können verglichen werden, da der jeweils verdächtige Lungenherd durch Punktion und Absaugung direkt erreicht werden konnte. Die Ergebnisse stellt die Abbildung V dar.

a) Transbronchiale Punktion

Mit der transbronchialen Punktion konnte in der Gruppe der 66 malignen Lungentumoren in 81,8 % der Fälle ein positives Ergebnis erzielt werden.

b) Katheterabsaugung

Bei routinemäßiger Durchführung brachte die Katheterabsaugung in 65,1 % der Fälle eine positive Tumordiagnose.

Bei Kombination von Punktion und Absaugung konnte somit innerhalb dieser Gruppe der 66 malignen Lungentumoren in 98,5 % der Fälle ein positives Ergebnis erzielt werden.

c) Transthorakale Punktion

Die relativ seltene Durchführung der transthorakalen Punktion (siehe Abbildung IV) bedeutet nicht, daß der transthorakalen Punktion nur ein geringer Wert zukommt. Vielmehr wurde sie vorallem bei peripheren Rundherden

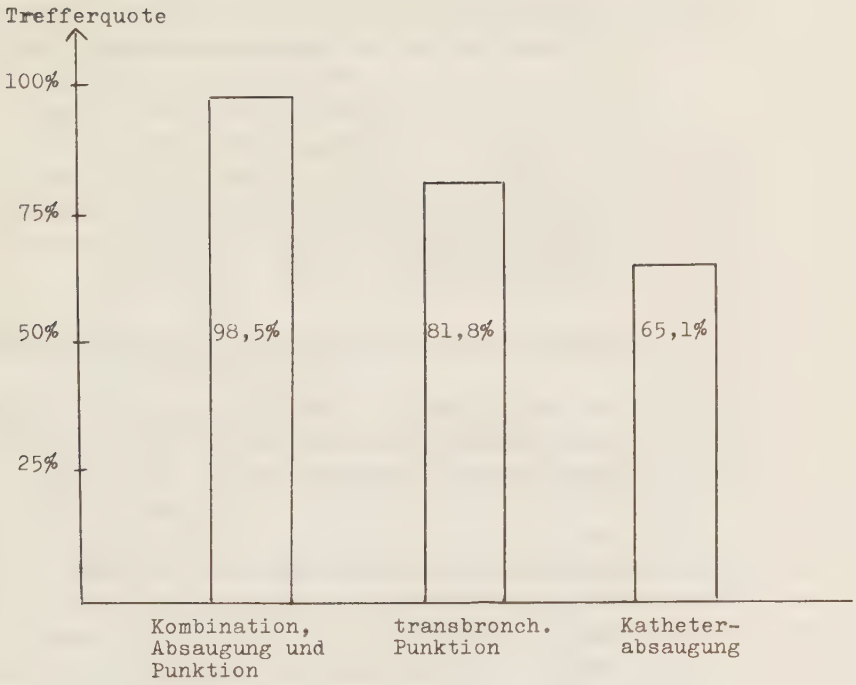

Abb. V: Trefferquoten von transbronchialer Punktion und Katheterabsaugung bei routinemäßiger Durchführung und Ergebnisse bei Kombination beider Methoden - dargestellt an 66 malignen Tumoren der Lunge.

eingesetzt, bei denen die Durchführung anderer Methoden weniger erfolgversprechend war.
Die transthorakale Punktion wurde insgesamt in 12 Fällen durchgeführt. Davon konnte in 7 Fällen allein durch diese Methode eine positive Tumordiagnose erzielt werden. Gleichzeitig durchgeführte transbronchiale Punktionen oder Katheterabsaugungen brachten jeweils ein negatives Ergebnis.

d) Probeexcisionen bei Broncho- und Mediastinoskopie

Nur ein Drittel der Lungentumoren lagen in einem bronchoskopisch einsehbaren Bereich und konnten durch Probeexcisonen und anschließende histologische Untersuchung erfaßt werden (siehe Abbildung IV).
Insgesamt wurden durch eine histologische Untersuchung der Probeexcionen bei Broncho- und Mediastinoskopie 45 % der malignen Tumoren erfaßt. Zu dieser Zahl muß bemerkt werden, daß die Mediastinoskopie nicht routinemäßig durchgeführt wurde, sondern nur zur Operationsentscheidung herangezogen wurde.

5) TREFFERQUOTEN DER BIOPSIEMETHODEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER TUMORLAGE (ZENTRAL ODER PERIPHER)

Die Empfindlichkeit einer Methode kommt in der Trefferquote zum Ausdruck. Sie wird aus dem Verhältnis positiver Ergebnisse und der Anzahl der durchgeführten Untersuchungen gebildet.

Es wurde nun untersucht, inwieweit die Trefferquote der einzelnen Methoden in Abhängigkeit von der Lage und der Ausbreitung des Tumors variiert.

Als Kriterium der peripheren Lage wurde die klare, röntgenologische Abgrenzbarkeit des verdächtigen Herdes vom Lungenhilus angewandt.

a) Transbronchiale Punktion

Bei zentralen Tumoren waren 81,5% der Punktionen erfolgreich. Diese Trefferquote ging bei peripheren Herden nur geringfügig auf 76% zurück.

b) Transthorakale Punktion

Im Gegensatz zu den transbronchialen Punktionen wurden die transthorakalen Punktionen nur selten durchgeführt; bei der Gruppe der zentralen Tumoren nur 6 mal. Die Hälfte davon war falsch negativ.
Die überragende Bedeutung der transthorakalen Punktion zeigt sich in der Gruppe der 2o peripheren Fälle. Zwar wurde sie auch hier nur 6 mal bei kleinen peripheren Rundherden eingesetzt, das Ergebnis war aber in allen Fällen richtig positiv.

c) Katheterabsaugung

Die Domäne der Katheterabsaugungen zeigte sich bei der Diagnose der zentralen Tumoren. Hier waren 73% aller Absaugungen positiv. Bei peripheren Tumoren ging die Trefferquote auffallend zurück. Sie lag bei nur 36% richtig positiven Diagnosen.

	TRANSBRONCHIALE bzw. TRANSTRACHEALE PUNKTION		KATHETERABSAUGUNG		TRANSTHORAKALE PUNKTION	
	Zahl der untersucht. malignen Tumoren	Richtig Positiv	Zahl der untersucht. malignen Tumoren	Richtig Positiv	Zahl der untersucht. malignen Tumoren	Richtig Positiv
Zentrale Tumoren	7o	57 (81,5%)	59	43 (73 %)	6	3 (5o %)
Periphere Tumoren	17	13 (76 %)	14	5 (36 %)	6	6 (1oo %)

Tab. II: Trefferquoten der einzelnen Biopsiemethoden in Abhängigkeit von der Tumor-Lage.

d) Probeexcison bei Broncho- und Mediastinoskopie

In der Gruppe der 2o peripheren Tumoren des untersuchten Krankengutes konnte durch Probeexcison aus dem Bronchialbereich nur in 5 Fällen Tumormaterial gewonnen werden.

M A L I G N I T Ä T S K R I T E R I E N

Bei der Auswertung von Zellausstrichen zur Tumordiagnostik ist es nicht möglich, sich auf qualitative morphologische Malignitätsmerkmale zu stützen, da es ein absolutes Malignitätskriterium nach BORST (7) nicht gibt. Es sind lediglich graduelle, quantitative Unterschiede von Zellmerkmalen, welche die Geschwulstzelle von der nicht malignen Zelle unterscheidet.

Die Fähigkeit, graduelle Unterschiede zu erkennen und richtig abzuschätzen, kann durch Ubung am Mikroskop erlernt werden, wobei der dauernde Vergleich des Zellausstriches mit dem histologischen Schnittpräparat von ausschlaggebender Bedeutung ist.

Die zytologische Tumordiagnose wird nicht an der Einzelzelle, sondern nach MORAWETZ (61) an Hand einer "Indizienkette" im Gesamtausstrich gestellt. Nach entsprechender Erfahrung ist es möglich, in der Wertung gradueller Zellunterschiede so sicher zu werden, daß ein hohes Maß an richtigen Ergebnissen daraus resultiert und so der kritische Wert an Sicherheit erreicht wird. Von der Erfahrung des Untersuchers hängt die Rate an falsch positiven Ergebnissen ab.

Bei den Malignitätsmerkmalen sind Veränderungen des Kerns und Veränderungen des Zytoplasmas zu unterscheiden. Es handelt sich grundsätzlich um dieselben Zellmerkmale, wie sie aus dem Schnittpräparat eines malignen Tumors bekannt sind. Durch Loslösen der Einzelzelle aus dem Verband und durch die fehlende Schrumpfung (Wegfall der Fixation!) treten Einzelveränderungen an der Zelle wesentlich deutlicher in Erscheinung.

VERÄNDERUNG DES KERNS

Am Zellkern unterscheiden wir folgende Merkmale:

1.) Veränderungen der Kerngröße mit ungesetzmäßiger Anisonukleose.
Hierbei ist sowohl Riesenkernbildung, wie auch Verkleinerung der Kerne möglich, z.B. oat - cell Karzinom.

2.) Abweichung von der normalen rund- bis ovalen Kernform, Polymorphie.

3.) Störung der Kern- Kernkörperchenrelation.
Dabei kann sowohl die Zahl der Nukleolen in dem Zellkern, als auch deren Form und Größe verändert sein.

4.) Abnorme Färbereaktion, entweder mit Hyper-, Hypo, oder auch Polychromasie.

5.) Atypische Chromatinstrukturen.

6.) Mitosestörungen.

VERÄNDERUNG DES ZYTOPLASMAS

Zytoplasmaveränderungen sind nur bei gleichzeitigen Kernveränderungen als Malignitätskriterien zu werten. Sie geben häufig einen Hinweis auf den Tumortyp. Wir unterscheiden folgende Merkmale:

1.) Anisozytose durch Vermehrung oder Verminderung des Zytoplasmas.

2.) Zellpolymorphie

3.) Unterschiedliche Färbereaktionen, z.B. Hypo- oder Hyperchromasie

4.) Dissociation, d.h. fehlendes Zytoplasma und freie Kernbildung

5.) Vakuolisation

6.) Phagozytose und Kannibalismus

Es gibt nach RINK (69) folglich kein einzelnes Merkmal, sondern eine Vielzahl, denen zwar im einzelnen eine unterschiedliche Bedeutung zukommt, die aber durch die Mannigfaltigkeit ihres Auftretens eine genaue Beurteilung zulassen. Je mehr Merkmale und je öfter diese in den einzelnen Zellen auftreten, um so geringer wird nach HARTMANN (42) die Wahrscheinlichkeit, daß es sich um normale Zellen handelt und um so sicherer wird die Krebsdiagnose.

T Y P E N D I A G N O S E der Z Y T O D I A G N O S T I K

Neben der Beurteilung der Dignitität wurde aus dem zytologischen Ausstrich auch die Differenzierungsform eines malignen Tumors angegeben. Um die Grenzen der zytologischen Typenbestimmung abzustecken, wurde - soweit möglich - jeder positive zytologische Ausstrich mit den entsprechenden histologischen Schnitten der Probeexcisionen des Operations- oder Obduktionspräparates verglichen. Von den 93 zytologisch diagnostizierten malignen Tumoren lagen somit 62 histologische Vergleichspräparate vor.

EINTEILUNG DER KARZINOMTYPEN

Die Nomenklatur der Karzinome bezieht sich auf die Einteilung von H. ECK, R. HAUPT und G. ROTHE (Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, 21):

I Karzinome, deren Parenchym vorwiegend aus undifferenzierten Zellen besteht:

1) Vorwiegend kleinzellige, undifferenzierte Karzinome (oat - cell)

2) Vorwiegend großzellige (=polymorphzellige), undifferenzierte Karzinome

II Karzinome, deren Parenchym aus differenzierten Zellen besteht:

1) Vorwiegend Plattenepithelkarzinome
   a) ohne Verhornung (einschl. clear- cell-carcinoma)
   b) mit Verhornung

2) Vorwiegend Adenokarzinome

3) Alveolarzellkarzinome

Bei Auswertung sowohl der zytologischen wie der histologischen Befunde wurden alle Karzinome mit Differenzierungszeichen (gering bis gut differenziert), in eine Gruppe eingereiht. Unter undifferenzierte, großzellige (=polymorphzellige), fielen alle epithelialen Tumoren, die keinerlei Differenzierung erkennen ließen.

ERGEBNISSE

Von den 62 histologisch untersuchten, malignen Tumoren waren 58 epithelialer Herkunft, 4 waren mesenchymaler Natur (siehe Tab. III). Insgesamt entsprach die zytologische Typendiagnose in 53 Fällen der histologischen Diagnose, was einer Übereinstimmung von 85,5 % entspricht. Von den 11 zytologisch diagnostizierten oat-zell Karzinomen wurden alle histologisch bestätigt. Die zytologische Diagnose von Platten- und Adenokarzinomen stimmte in 82 bzw. 83 % der Fälle mit der histologischen Diagnose überein. Dabei wurde im histologischen Schnitt häufiger die Diagnose "undifferenziertes Karzinom" gestellt, wenn im zytologischen Ausstrich noch Differenzierungszeichen zu erkennen waren. Aussagen über eine differenzierte Diagnostik von mesenchymalen Tumoren lassen sich an Hand unseres kleinen Krankengutes noch nicht machen.

Im Folgenden sollen einzelne Tumortypen im zytologischen Ausstrich mit ihren Kennzeichen und Unterscheidungsmerkmalen dargestellt werden.

ZYTOLOGISCHE TYPENDIAGNOSE	FALLZAHL	HISTOLOGISCH BESTÄTIGT
PLATTENEPITHELKARZINOM	28	23
ADENOKARZINOM	12	1o
KLEINZELLIG UNDIFF. KARZINOM (OAT CELL)	11	11
GROSSZELLIG UNDIFF. KARZINOM	7	5
EWING SARKOM (METASTASE)	1	1
HÄMANGIOSARKOM	1	1
LYMPHOGRANULOMATOSE	2	2
GESAMT	62	53 (= 85.5 %)

Tab. III: Vergleich der zytologischen und histologischen Typendiagnose bei 62 malignen Tumoren

ZYTOLOGISCHE KRITERIEN DER TUMORTYPEN

Bei dem abgebildeten Material handelt es sich nicht um spontan abgeschilferte Zellen, sondern um Punktionsmaterial. Es finden sich daher in den Ausstrichen meist reichlich zusammenhängende Zellverbände, die mehr oder weniger deutlich, epitheliale Lagerung und Struktur erkennen lassen.

1) Kleinzellig undifferenziertes Karzinom (Oat - cell)

Im Ausstrich treten locker liegende Zellen neben polyzyklisch begrenzten Zellhaufen mit Kernüberlagerung auf. Die Größenunterschiede der Zellen innerhalb einer Gruppe sind gering. Die Einzelzelle ist etwa zwei- bis dreimal so groß wie ein Lymphozyt, im Gegensatz zum histologischen Schnitt, wo die Zellen des kleinzelligen Karzinoms durch Schrumpfungs- und Fixationsartfakte kaum größer als Lymphozyten erscheinen. Auch die Kernformen zeigen im Gegensatz zur Histologie eine große Variationsbreite: runde, ovale, ellipsoide und polygonale Formen kommen nebeneinander vor. Dabei findet sich eine nicht immer erkennbare, schmale und blasse Zytoplasmazone, eventuell etwas gekörnt oder mit kleinen PAS - negativen Vakuolen. Die Chromatinstruktur ist feinnetzig retikulär, die Nukleolen sind unauffällig, gelegentlich sichtbar, jedoch nie deutlich hervortretend.

2) Großzelliges (=polymorphzelliges) undifferenziertes Karzinom :

Die Zellen sind wesentlich größer als die des kleinzelligen undifferenzierten Karzinoms. Außer-

dem treten im Gegensatz zu diesem erhebliche Unterschiede in der Kerngröße auf. Infolge der ausgeprägten Kernpolymorphie wird diese Karzinomform von verschiedenen Autoren auch als polymorphzelliges Karzinom bezeichnet. Die Kern - Plasma Relation ist wie beim kleinzelligen Karzinom sehr stark zugunsten des Kerns verschoben, so daß auch hier häufig nur ein schmaler Zytoplasmasaum vorhanden ist. Dazwischen treffen wir auf reichlich "nackte", polymorphe Zellkerne. Das polymorphzellige, undifferenzierte Karzinom wurde in unserer Untersuchungsreihe histologisch wesentlich häufiger diagnostiziert, als zytologisch.
KOSS faßt diesen Tumortyp, ebenso wie andere Autoren, als ein entdifferenziertes Plattenepithel- oder Adenokarzinom auf. So gelingt es auch zytologisch häufig, bei intensiver Suche, an einzelnen Zellen geringste Differenzierungszeichen in eine der beiden Richtungen festzustellen. Die Diagnose lautet dann: "Weitgehend undifferenziertes Karzinom mit einzelnen geringen Differenzierungszeichen in Richtung Plattenepithel oder Drüsenepithel."

3) Plattenepithelkarzinom:

Die Ausstriche zeigen neben kleineren und größeren soliden Zellverbänden mehr isolierte Zellen, als bei anderen Karzinomtypen. Interzellularbrücken werden kaum beobachtet. Je nach Ausreifung des Plattenepithelkarzinoms weist die Einzelzelle sehr verschiedene Formen auf. Gelegentlich liegen Karzinomzellen vom Parabasal-, Intermediär- oder dem Superficialtyp und alle Übergangsformen vor. Dabei sind die Kerne unter-

schiedlich groß und variieren von kleinen, dichten, pyknotischen Formen bis zu Riesenkernen. Die Kernform ist sehr unregelmäßig, häufig angedeutet polygonal und eckig. Die Nukleolen sind meist nur leicht vergrößert, jedoch auch prominente und multiple Nukleolen kommen vor. Das deutliche Hervortreten der Nukleolen in den Zellen der Adenokarzinome ist auffallend und häufiger. Zellen aus Plattenepithelkarzinomen zeigen überwiegend zentral liegende Kerne mit regelmäßiger Chromatinstruktur und dichtes Zytoplasma mit deutlichen Konturen. Das Zytoplasma erscheint in der Papanicolaou - Färbung acidophil und geht bei zunehmender Keratinisierung in orange - gelbliche Tönungen über. Diese orange Anfärbung entspricht in der Pappenheim - Färbung einem zarten, hellblauen Zytoplasma.
Bei verhornenden Plattenepithelkarzinomen können neben einzelnen Hornperlen auch gehäuft schlangenartige und zigarrenähnliche Zellen auftreten, die dann meist kleine pyknotische Kerne zeigen.
Gut differenzierte Karzinome sind relativ zytoplasmareich. Umgekehrt nimmt bei zunehmender Entdifferenzierung die Verschiebung der Kern - Plasma - Relation zu Gunsten des Kerns zu. Häufig sind dann zahlreiche völlig zytoplasmafreie, deformierte Zellkerne vorhanden.

4) Adenokarzinom:

Meist lassen sich in den Ausstrichen Zellgruppen und Zellverbände finden, die drüsenähnliche, rosettenartige oder papilläre Anordnung zeigen.

Die Einzelzelle kann ihre ursprüngliche zylindrische Form weitgehend oder angedeutet behalten. Auch bei Verlust der zylindrischen Form überwiegt die exzentrische Kernlagerung. Die Kerne selbst sind in der Mehrzahl rund und oval mit gelegentlichen Kernrandbuchten. Häufig treten sehr große und multiple Nukleolen auf. Das Kernchromatin kann bisweilen stark aufgelockert sein, so daß der Kern durchscheinend und hell wirkt. Manche Drüsenkarzinome zeigen sehr dichte und hyperchromatische Kerne. Doppel- und Mehrkernigkeit wird häufig angetroffen. Recht charakteristisch ist das reichliche Zytoplasma mit unscharfen Konturen und unregelmäßigen Ausläufern. Das Zytoplasma färbt sich in der Pappenheimfärbung wolkig, graublau und relativ transparent. Bei verschleimenden Karzinomen zeigt es PAS - positive, kernbezogene Vakuolen, die durch zarte Septen von einander getrennt sind. Bei starker Verschleimung wird der Kern an den Zellrand geschoben, so daß sogenannte Siegelringzellen entstehen. Eine zytologische Unterscheidung von primären und sekundären Adenokarzinomen der Lunge ist im allgemeinen nicht möglich.

5) Alveolarzellkarzinom

Das Zellbild beim Alveolarzallkarzinom zeichnet sich durch gleichmäßige, oft rosettenförmige Zellverbände aus. Die Einzelzelle erinnert an proliferierende Alveolardeckzellen bei chronischen, entzündlichen Prozessen, weist allerdings deutliche Malignitätskriterien auf. Die rundlichen Kerne liegen zentral, sind scharf be-

grenzt und stark hyperchromatisch. Anisokaryose und Nukleolenvergrößerung sind wenig ausgeprägt. Das Zytoplasma ist relativ breit, hell und transparent, teilweise mit feiner Vakuolisierung, im Gegensatz zum typischen Adenokarzinom, das Vakuolen verschiedener Größe zeigt. Doppel- und mehrkernige Zellen werden häufig gefunden.

Nicht an jeder Zelle sind alle beschriebenen Merkmale zu finden, die einzelnen Differenzierungszeichen treten verstreut und in unterschiedlicher Anzahl auf. Finden sich die dargestellten Merkmale im Ausstrich in deutlicher Form und an zahlreichen Zellelementen, so kann auf eine gute Differenzierung des entsprechenden Karzinoms geschlossen werden. Je nach Reifungsstufe eines Tumors sind im zytologischen Ausstrich Differenzierungsmerkmale qualitativ und quantitativ unterschiedlich nachzuweisen. Durch regelmäßigen Vergleich mit histologischen Schnittpräparaten gelingt es, morphologische Variationsbreiten der Einzelzelle zu erkennen, zu werten und einzuordnen und damit an Hand des zytologischen Ausstriches eine differenzierte Tumordiagnose zu stellen. Bei extrem entdifferenzierten Tumoren ist der Zytologe eher als der Histologe in der Lage, eine Spezifitätsdiagnose zu stellen, da sehr geringe Differenzierungszeichen an der einzelnen, freiliegenden Zelle besser zu erkennen sind, als im Schnittpräparat.

D I S K U S S I O N

LEISTUNGSFÄHIGKEIT DER KOMBINIERTEN ZYTODIAGNOSTIK

Das diagnostische Vorgehen in der chirurgischen Universitätsklinik München stützte sich neben der Routinemethode der Probeexcision voraliem auf die Punktionszytologie. Der größte Teil der Patienten wurde transbronchial punktiert, ein kleiner Teil transthorakal. Nur bei Patienten mit endobronchialem Tumorwachstum wurde in einigen Fällen auf die Punktion verzichtet, und nur die erfolgversprechendere Katheterabsaugung durchgeführt.

Insgesamt konnten 75 % aller Tumorfälle mit der transbronchialen Punktion aufgeklärt werden. Um möglichst alle Tumoren zytologisch zu erfassen, wurde zusätzlich bei 75 % der Tumorpatienten eine Katheterabsaugung durchgeführt. Durch die Anwendung von Punktions- und Katheterabsaugmethoden gleichzeitig, wurde die Wahrscheinlichkeit, den Tumor zytologisch zu erfassen, wesentlich erhöht. Da bei einem falsch negativen Ergebnis der Punktionszytologie häufig die Absaugung ein positives Ergebnis erbrachte und umgekehrt, konnten mit Hilfe dieser kombinierten Zytodiagnostik 97 % aller Tumoren erfaßt werden.

In nur einem Fall brachte die Sputumdiagnostik zusätzlich ein richtig positives Ergebnis. Insgesamt konnten daher 98 % aller malignen Tumoren zytologisch erfaßt werden.

Dasselbe Ergebnis erreichte CARDOZO (11), der ebenfalls 98 % der malignen Tumoren zytologisch diagnostizierte. Auch er kombinierte verschiedene Methoden, um zu diesem Ergebnis zu gelangen. Zusätzlich führte er noch Sputumuntersuchungen in großem Umfange durch.

NASIELL (65) führte routinemäßig bei allen Fällen eine Punktion durch, allerdings transthorakal, nicht transbronchial. Zusätzlich untersuchte er bei 60 % seiner Fälle Sputum bzw. Bronchialsekret. Mit diesen Methoden gelang es ihm, in insgesamt 93 % der Tumorfälle die Diagnose zytologisch zu sichern.

GRUNZE (39,40) erreichte bei einem kombinierten zytodiagnostischem Vorgehen mit transbronchialer Punktion, Katheterabsaugung und transthorakaler Punktion in 77 % eine richtig positive Tumrodiagnose. Bei einer anderen Fallserie erreichte er hauptsächlich mit Sputumuntersuchungen einen fast gleich hohen Prozentsatz. Dies beweist nach Grunze, daß man mit verschiedenen Spektren an Untersuchungsmethoden ungefähr zu dem selben Ziel kommen kann, wenn auch bei verschiedenem Arbeitsaufwand.

Wo liegen nun die Vor- und Nachteile der einzelnen Untersuchungsmethoden, und wann wird die eine oder andere Methode bevorzugt?

PUNKTIONSZYTOLOGIE

Nach NASIELL (65) ist die Präparation und Auswertung der Ausstriche in der Punktionszytologie wesentlich einfacher und zeitsparender als in der Exfoliativzytologie.

Mit Hilfe der Punktionen ist es theoretisch möglich, alle Tumorlokalisationen zu erreichen, wohingegen in der Exfoliativzytologie nur Tumoren diagnostiziert werden können, die die Bronchialschleimhaut in Mitleidenschaft gezogen haben und in genügendem Maße exfoliieren. Bei extrabronchial wachsenden Karzinomen und Metastasen, Sarkomen und Systemerkrankungen, die auf Grund ihrer geringen oder fehlenden Exfoliationstendenz nach Meinung von GRUNZE (38) mit der Exfoliativzytologie nur schwer oder gar nicht erkannt werden können, vermag die Nadelbiopsie ausgezeichnete Ergebnisse zu liefern.

Dementsprechend wurden die in der vorliegenden Fallserie vorkommenden Karzinommetastasen, seltene Lungen- und Mediastinaltumoren (Sarkom, Thymom) und Systemerkrankungen (Lymphogranulomatose) vorwiegend durch transbronchiale Punktion erfaßt.

Wird bei der Nadelbiopsie der Herd getroffen und die Aspiration kunstgerecht durchgeführt, so kann man im allgemeinen einer verläßlichen Zelldiagnose sicher sein, vorausgesetzt der Untersucher kennt sich in der Beurteilung von Punktionsausstrichen aus. Gäbe es Zytologen in genügender Zahl, so hätte sich nach RINK (69) die Nadelbiopsie schon längst als Methode der Wahl durchgesetzt.

Es gibt zwei Möglichkeiten den verdächtigen Herd anzugehen, entweder

von innen durch die transbronchiale Punktion

oder

von außen durch die transthorakale Punktion.

Im Folgenden sei näher auf die beiden Methoden eingegangen.

TRANSBRONCHIALE PUNKTION

Bei der transbronchialen Punktion wurden 6 - 1o cm lange, bewegliche Nadeln verwendet und damit der verdächtige Lungenherd direkt angegangen. 81,8 % der Punktionen waren bei routinemäßiger Durchführung erfolgreich. Nur 19 % brachten ein falsch negatives Ergebnis.

Im Gegensatz zu der hier angeführten Methode verwendeten andere Autoren wie BRANDT (8), GRUNZE (33, 37, 4o), CARDOZO (11), SIMECEK (73) eine nur ca. 2,5 cm lange unbewegliche Nadel, mit der sie die bronchiale und tracheale Carina punktierten, um nach Metastasen in den mediastinalen und perihilären Bifurkationslymphknoten zu suchen oder sie versuchten peribronchial wachsende Tumoren direkt zu punktieren. Ihre Absicht ist es also, vorwiegend nach Lymphwegmetastasen zu suchen.

Die Trefferquoten dieser transbronchialen Punktionen müssen daher niedriger sein. SIMECEK (73) erzielt 58 %, CARDOZO (11) 42 % positive Ergebnisse. Die Trefferquoten sind wesentlich niedriger als bei direkter Punktion des Herdes, da die Metastasierung nicht in jedem Fall so weit

fortgeschritten ist, daß Krebszellen bei der Punktion der bronchialen, bzw. trachealen Carina erfaßt werden können.

Durch die bronchiale Carina erhält man im allgemeinen Zugang zu dem ersten Sitz der Metastasierung, dagegen erreicht man durch die tracheale Carina die zweite Stufe der Metastasierung, d.h., die mediastinalen Lymphknoten. Entsprechend sind, wie CARDOZO (11) und SIMECEK (73) angeben, die Trefferquoten bei Punktion der bronchialen Carina wesentlich höher als bei der trachealen Carinapunktion.

Positiver Ausfall nach dieser Methode zeigt nach GRUNZE (39) ein ausgedehnteres Krankheitsstadium an und hilft manche Mediastinoskopie zur Operationsentscheidung zu sparen. Diese Aussage kann natürlich nicht gemacht werden, wenn direkt in den Herd punktiert wird, da hier die Zielsetzung nicht eine Metastasensuche ist, sondern:

> Erstdiagnose des Bronchialkarzinoms durch direktes Angehen des Tumors mit einer langen Nadel.

ABHÄNGIGKEIT DER TRANSBRONCHIALEN PUNKTIONSERGEBNISSE VON LAGE UND AUSBREITUNG DES TUMORS

Bei den transbronchialen Punktionsergebnissen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen zentraler und peripherer Lage festgestellt werden, wobei als Kriterium der peripheren Lage die klare röntgenologische Abgrenzbarkeit des verdächtigen Herdes vom Lungenhilus verwendet wurde. Die Trefferquote bei zentraler Lage betrug 81,5 %, bei peripherer Lage nahm sie nur leicht ab. Hier wurde eine Trefferquote von 76 % erreicht.

Die Ergebnisse bei peripheren Lagen liegen erwartungsgemäß etwas niedriger. Dies ist leicht einzusehen, da es umso schwieriger wird, den Herd gezielt von innen anzugehen, je länger der Punktionsweg wird. Die längste Nadel, die in solchen Fällen benutzt wurde, war 12 cm lang. Bei 3 peripheren Rundherden wurde auf transbronchiale Punktion verzichtet, da von der transthorakalen Punktion entschieden bessere Ergebnisse erwartet wurden.

Die Trefferquoten der transbronchialen Punktion bei peripheren Herden sind daher an einem etwas selektierten Material gewonnen, da extrem periphere Lagen in der Statistik nicht erfaßt wurden.

DIE TRANSTHORAKALE PUNKTION

Dieser Eingriff ist nach GRUNZE (39) in erster Linie der Aufklärung peripherer Lungenveränderungen vorbehalten. Nach LAUBY (55), der 20 Jahre Erfahrung in der transthorakalen Punktionstechnik hat, sind die Trefferquoten bei mediastinalen und hilären Lagen wegen der langen Punktionswege am niedrigsten. Hier ist diese Methode den bronchoskopischen Techniken unterlegen (siehe Tabelle II). Nach LAUBY (55) werden die Ergebnisse um so besser, je peripherer die Herde liegen. ATAY (3) gibt hier eine Erfolgsquote von 72 - 92 % bei Verwendung von feinen Nadeln an.

Die besten Ergenisse erzielt man mit der transthorakalen Punktion bei den pleuranahen, peripheren Rundherden. Bei 6 solcher Tumoren hatten wir in allen Fällen eine richtig positive Diagnose gestellt. Von diesen 6 Fällen waren wiederum 5 operabel. Dies beweist den hohen Wert der transthorakalen Punktion trotz ihres zahlenmäßig beschränkten Anwendungsgebietes. Dies um so mehr, als gerade periphere Rundherde mit anderen Methoden nur sehr schwer zytologisch zu diagnostizieren sind. Von den 6 peripheren Rundherden wurden 3 allein durch diese Methode geklärt.

Die Methode ist daher ein wichtiges Verfahren, um gerade bei Lungenrundherden im sog. Frühstadium, d.h. wenn noch gewisse Aussicht auf Operationserfolg besteht, in Zweifelsfällen die Diagnose klären zu können, um einen Aufschub der Operation zu verhindern. Eine expektative Behandlung zur Klärung der Natur des Rundherdes durch den weiteren Verlauf, sollte nach FRENZEL (30) endgültig der Vergangenheit angehören, da hier nur wertvolle Zeit verstreicht und die Erfolgsaussichten einer

operativen Behandlung schnell sinken.

Als Differentialdiagnose des peripheren Rundherdes stehen vor allem Tuberkulose, gutartiger Tumor und Bronchialkarzinom im Vordergrund. Eine Fehldiagnose läßt sich nach LUDES (58) oft nur vermeiden, wenn man in unklaren Fällen Lungenpunktion als diagnostisches Mittel einschaltet.

KOMPLIKATIONEN UND GEFAHREN DER PUNKTIONSTECHNIKEN

Eine hohe Rate von größeren und kleineren Zwischenfällen während der Lungenpunktion und die Metastasierung in den Punktionskanal stellen nach GRUNZE (36) die Haupteinwände gegen dieses diagnostische Vorgehen dar.

Die Hauptkomplikationen der Lungenpunktionen sind:

1.) Stärkere Blutung
2.) Pneumothorax
3.) Luftembolie

So berichtet ROSEMOND (70) von über 2 % Todesfällen bei der transthorakalen Lungenpunktion.

Es ist überraschend, daß früher Lungenpunktionen für bakteriologische Zwecke in großer Zahl ohne größere Komplikationen durchgeführt wurden, während in der Tumordiagnostik anfangs wesentlich höhere Komplikationsraten auftraten. Der Grund lag nach GRUNZE (36) in dem größeren Durchmesser der für die Tumorsuche verwendeten Nadeln. Nach BRANDT (8) steht die Komplikationsrate bei Lungenpunktionen in direktem Zusammenhang mit dem Durchmesser der Nadel.

Seit Einführung von o,6 - o,7 mm dünnen Nadeln (FRANZÉN 28, ELLIS u. MARTIN 59) in der Tumordiagnostik ist die Rate der tödlichen Komplikationen fast auf 0 % gesunken. Wesentliche Blutungen, die früher recht häufig waren, treten nur noch selten auf. BRANDT (8) hatte bei 500 transthorakalen Punktionen keine einzige erlebt.

Auch in dem vorliegenden Krankengut traten keine größeren Blutungen auf. Bei 163 transbronchialen Punktionen beobachteten ERPENBECK und FELDMEIER (23) 4 kleine Mantelpneumothoraces, die ohne Behandlung nach einigen

Tagen bereits nicht mehr nachweisbar waren. Die Pneus traten alle bei Punktionen mit 12 cm langen Nadeln auf. Seit Verwendung von kürzeren Nadeln (6 - 10 cm) wurden keine derartigen Komplikationen mehr beobachtet. Die transthorakale Punktion verlief bei unseren Patienten in allen Fällen komplikationslos.

Bei transthorakaler Punktion berichtet BRANDT (8) trotz Verwendung dünner Nadeln immer noch über 24 % Pneumothoraces und über 2 % Spannungspneumothoraces. Andere Autoren, z.B. EBERT (18) und REMÊ (68), berichten über eine Pneumothoraxhäufigkeit von 10 % bei transthorakaler Punktion.

Bei 1 583 transbronchialen Punktionen konnte BRANDT (8), obwohl er gelegentlich in große zentrale Gefäße eindrang, keinerlei schwere Blutung feststellen. 1955 erlebte er in 2 Fällen eine tödliche Lungenembolie. Beide Lungenpunktionen wurden im Sitzen durchgeführt. Seither hat das Punktieren in Beatmungsnarkose bei Atemstillstand dem Eingriff das Risiko genommen, sodaß Luftembolien äußerst unwahrscheinlich sind.

Als Kontraindikation für eine Lungenpunktion müssen nach MORAWETZ (61) vorallem gelten:

1.) Bullöses Lungenemphysem
2.) Aneurysmen
3.) AV - Fisteln
4.) Pulmonale Hypertension

Bei Beachtung dieser Kontraindikationen können Lungenpunktionen sowohl transthorakal, als auch transbronchial als ungefährlich gelten. Gelegentlich auftretende Pneumothoraces können leicht beherrscht werden. BRANDT (8) meint daher, daß das Unterlassen einer Lungenpunktion weitaus gefährlicher ist, als das Auftreten eventueller Komplikationen durch die Punktion selbst.

In diesem Zusammenhang ist es auch interessant zu wissen, daß nicht zuletzt wegen der Erfolge der Lungenpunktionen der Anteil der diagnostischen Probethorakotomien an der Gesamtzahl der Thorakotomien von 72,8 % im Jahre 1965 auf 3 % im Jahre 1969 gesenkt werden konnte und auch die Mediastinoskopien erheblich eingeschränkt wurden (23).

1965	72,8 %	
1968	5o,o %	(Einführung der Mediastinoskopie)
1969	3,o %	(Einführung der gezielten Zytodiagnostik)

Tab. IV: Diagnostische Probethorakotomien in % der Gesamtzahl

Für die Ungefährlichkeit der Methode spricht weiter, daß die Lungenpunktionen zu einem hohen Prozentsatz ambulant durchgeführt wurden.

Die Gefahr von Implantationsmetastasen entlang des Stichkanals wurde nach MORAWETZ(61) früher sicherlich überschätzt. Weder in den Operations- noch in den Sektionspräparaten konnte in dem vorliegenden Untersuchungsgut eine Stichkanalmetastasierung nachgewiesen werden. Auch LAUBY (55) konte bei 648 Patienten keine Stichkanalmetastasierung nachweisen. Von HAUSSER (44) wird dasselbe berichtet. BRANDT (8) meint, daß die Gefahr, Tumor-

zellen zu verschleppen, in einem direkten Verhältnis zum Durchmesser der verwendeten Punktionskanüle, aber auch zur Malignität des Tumors steht. Die Gefahr der Tumorzellenverschleppung ist nach RINK (69) bei der Probeexcision während der Broncho- und Mediastinoskopie wesentlich größer, als bei der Punktion. Wegen der Seltenheit der Stichkanalmetastasierung kann sie nach GRUNZE (39) kaum als Argument gegen die diagnostische Punktion mit einer dünnen Nadel erwähnt werden, so lange noch eine Behandlungschance durch Operation oder Bestrahlung vorhanden ist.

DIE KATHETERABSAUGUNG

Diese Methode hatte Vorrang bei allen endobronchial wachsenden Karzinomen in den einsehbaren Abschnitten des Bronchialsystems, sowie bei diffusen Gewebsprozessen.

Zusätzlich wurde bei ca . 75 % der Tumorpatienten die Absaugung routinemäßig durchgeführt, um möglichst auch die Fälle zu erfassen, die bei der Punktion negativ blieben. Die Absaugung unterblieb, wenn von der Punktion ein entschieden besseres Ergebnis zu erwarten war oder wenn der Bronchus zwischen Tumor und Hauptbronchus stenosiert war und selbst ein dünner Katheter nicht mehr eingeführt werden konnte.

Bei routinemäßiger Absaugung wurde in 66 Fällen eine Trefferquote von 66 % erzielt. KAHLAU (51) berichtet über eine Trefferquote von 56 % bei Bronchialsekretuntersuchungen, andere, wie DJELALI (13), KNIPPING (52) und HENGSTMANN (45) berichten von Trefferquoten zwischen 70 und 85 %.

Zentrale Tumoren werden mit Exfoliativzytologie am besten erfaßt. Hier wurde eine Trefferquote von 73 % erreicht. Dies wird von FRENZEL (30) ebenfalls bestätigt.

Bei Kombination von Sputumuntersuchung und Katheterabsaugung konnte er 84 % der zentralen Karzinome erfassen.

Bei peripheren Herden waren die Ergebnisse nicht sehr befriedigend. Die Trefferquote sank auf 36 % ab. FRIEDEL (31) konnte mit einer ganz ähnlichen Technik 68 % der peripheren Tumoren erfassen. Diese Diskrepanz mag sich dadurch erklären, daß sich die Chirurgen der Münchner Universitätsklinik bei peripheren Fällen mehr auf die Punktionsmethoden konzentrierten, die hier gute Ergebnisse zeigten und z.B. den Katheter nur selten unter Röntgenkontrolle an den Tumorherd heranführten, da der Aufwand als zu groß erschien. FENESSY (25) erzielte mit der Bronchuskürettage mittels feiner Bürsten eine Trefferquote von 71 %. Voraussetzung für den Erfolg dieser Methode ist, daß man in einen peripheren Bronchialast gelangt, der karzinomatös verändert ist. Dies ist oft schwierig, weil der sich peripher entwickelnde Tumor infolge seiner expansiven Wucherungsform die feineren Bronchialäste komprimiert, so daß nach Meinung von RINK (69) eine Sondierung bis in den Tumor oft gar nicht möglich ist.

In dem hier untersuchten Krankengut wurde deshalb eine Sonde benützt, mit der durch Aspiration in Tumornähe kanzeröses Zellmaterial abgesaugt wurde. Im Vergleich zu dem Aufwand der Katheterabsaugung bei peripheren Herden ist nach RINK (69) die Einfachheit der Nadelbiopsie nicht zu übersehen.

VORTEILE DER GEZIELTEN ZYTODIAGNOSTIK GEGENÜBER DER SPUTUMUNTERSUCHUNG

Da das Sputum in einer großen Zahl der Fälle nicht den Forderungen entspricht, die an die Zahl und den Erhaltungszustand der zu beurteilenden Zellelemente gestellt werden müssen, ist die Untersuchung mit einem großen zeitlichen Aufwand verbunden. Mindestens 5 Sputumproben mit je 5 Ausstrichen müßten untersucht werden, um eine einigermaßen sichere Diagnose stellen zu können. Zusätzlich sollten Sputumproben auch in Paraffin eingebettet und in Stufen aufgearbeitet werden. Da zwischen jeder Sputumgewinnung ein oder mehrere Tage verstreichen, bedeutet dies neben dem erhöhten Arbeitsaufwand für den Zytologen auch eine zeitliche Verzögerung der Diagnose. Aus Arbeits- und Zeitersparnis wurde daher auf die primäre Sputumuntersuchung fast völlig verzichtet, zumal es sich bei den Patienten der Untersuchungsreihe um Patienten der chirurgischen Universitätsklinik handelte. Nicht nur wegen des Grundleidens und der Gefahr der Tumorverschleppung, sondern auch um den stationären Aufenthalt kurz zu halten, war eine schnelle und zuverlässige Diagnose von großem Interesse.

Die Basis dieser Überlegung war dabei die Tatsache, daß die Bronchoskopie die fundamentale Untersuchungsmethode darstellt, die nach GRUNZE (40) ohnehin bei jeder besorgniserregenden Lungenveränderung durchgeführt werden sollte. Ein positives Sputumergebnis würde folglich keine Bronchoskopie einsparen. Während der Bronchoskopie bedarf es nur noch einiger Handgriffe zur transbronchialen Punktion. Eine routinemäßige Durchführung ist daher kein Problem. Auch eine Katheterabsaugung stellt keinen zusätzlichen großen Aufwand dar.

"Bei bester Technik liegen die Trefferquoten der Sputumuntersuchung zwischen 70 - 85 %" (39, 40, 51, 77, 24). Angaben von EBNER und SANDRITTER (20), die von einer Trefferquote von über 90 % berichten, hält GRUNZE (38) für zu hoch, da allein 8 % der Karzinome nur extramural wachsen und folglich nicht exfoliieren. Er nimmt vielmehr an, daß diese Autoren nur intrabronchial wachsende Karzinome zu einem so hohen Prozentsatz erkannt haben. So gewonnene Erfolgszahlen geben nach seiner Meinung jedoch keinen repräsentativen Wert für die Gesamtheit der Bronchialkarzinome ab.

Die Trefferquoten der Sputumzytologie übersteigen also keinesfalls die der Punktionszytologie; bei peripheren Herden fallen diese Quoten sogar stark ab. FRENZEL und PAPAGEORGIOU (29) hatten bei peripheren Rundherden nur noch eine Trefferquote von 45 % mit der Sputumzytologie, RINK (69) berichtet nur von 30 % richtig positiven Diagnosen.

Die Trefferquoten der Katheterabsaugung liegen mit 66 % zwar etwas niedriger als die der Sputumzytologie, jedoch ist zu bemerken, daß das Bronchialsekret durch Absaugung nur einmal gewonnen wird. Die Erfolgswahrscheinlichkeit einer einzigen Katheterabsaugung ist nach GRUNZE (40) wesentlich höher als die einer einzigen Sputumuntersuchung. Weiter kann mit der Sputumzytologie keine Aussage über die Lokalisation des Tumors gemacht werden.

Aus allen diesen Gründen wäre es nach Meinung von RINK (69) falsch, die Sputumzytologie an den Anfang der Untersuchungen zu stellen und deren Ergebnisse zunächst abzuwarten, bevor weitere Untersuchungen durchgeführt werden. GRUNZE (40) meint, daß die primäre Sputumuntersuchung aus rationellen Gründen nur bei den nicht bronchoskopierbaren Patienten an den Anfang gestellt werden sollte.

LEISTUNGSFÄHIGKEIT DER PROBEEXCISIONEN BEI BRONCHOSKOPIE UND MEDIASTINOSKOPIE

Probeexcisionen bei der Bronchoskopie sind nach RINK (69) die Methode der Wahl, wenn der Tumor im einsehbaren Bereich des Bronchialsystems lokalisiert ist, sodaß die Probeentnahme unmittelbar aus dem Tumor oder tumorverdächtigen Schleimhautbezirk erfolgen kann. Rund ein Drittel aller Bronchialkarzinome der vorliegenden Untersuchungsreihe konnte auf diese Weise durch histologische Untersuchung des Probeexcisionsmaterials verifiziert werden. GRUNZE und RINK (39, 69) geben in etwa übereinstimmende Prozentsätze an.

Durch Mediastinoskopie wurde in 19 % aller Fälle Tumormaterial gewonnen. Somit konnten 45 % aller Tumoren histologisch gesichert werden. Dieser Prozentsatz histologischer Sicherung hätte sich sicher noch erhöhen lassen, wenn die Mediastinoskopie routinemäßig durchgeführt und somit die Leistungsfähigkeit der Methode voll ausgenützt worden wäre. Die Mediastinoskopie wurde jedoch nur noch zur Operationsentscheidung durchgeführt. Bei negativem Befund der mediastinalen und paratrachealen Lymphknoten der kontralateralen Seite war eine Operationsentscheidung gegeben.

Die routinemäßige Durchführung der Mediastinoskopie wurde wegen der Komplikationen des Eingriffes abgelehnt. Es besteht kein Zweifel, daß bei der mediastinoskopischen Eröffnung karzinomatöser Lymphknoten massenhaft Tumorzellen ins Mediastinum und damit auf einen idealen Nährboden gelangen. BRANDT (8) berichtete in 3 Fällen von Implantationsmetastasen: "Insgesamt sind in der Literatur 9 Fälle beschrieben " (8).

Die Leistungsfähigkeit der Biopsiemethoden zur histologischen Materialentnahme nimmt insbesonders bei den therapeutisch aussichtsreichen, peripheren Tumoren

stark ab. So konnte in diesen Fällen nur noch in ca. 25 % Tumormaterial zur histologischen Untersuchung erhalten werden. Dies soll jedoch nicht heißen, daß auf Probeexcisionen völlig verzichtet werden könnte. Um eine sichere Abklärung eines verdächtigen Herdes zu erreichen, sollten alle zur Verfügung stehenden Methoden mit zytologischer und histologischer Auswertung ausgenützt werden. Ferner sollte, wenn dies möglich ist, die zytologische Diagnose immer an Hand der Histologie überprüft werden. Dies gibt dem Kliniker und Zytologen Vertrauen in die zytologische Untersuchung. Durch gleichzeitige histologische Untersuchung von Tumormaterial wurde die zytologische Typendiagnose ständig überprüft und verbessert. GRUNZE (34) punktiert bei Gelegenheiten, bei denen sicher auch eine histologische Untersuchung möglich wäre, nur um sich zu üben und für die entscheidende Situation zu wappnen, in der eine histologische Materialgewinnung nicht möglich ist.

Auch KOSS (53) glaubt, daß die diagnostische Zytologie als Zweig der pathologischen Anatomie nicht vom Sektionssaal, vom histologischen Laboratorium oder von Gewebspräparaten zu trennen ist. Sie kann nur ausgeführt werden, wenn sie in räumlicher und arbeitsmäßiger Fühlungnahme mit diesen Teilgebieten bleibt.

Die Lungenpunktion zur histologischen Materialgewinnung, wie sie REMÉ (68) und HAUSSER (44) durchführen, erscheint im Hinblick auf das oft spärliche Material und die Leistungsfähigkeit der Zytologie nicht dem erhöhten Risiko auf Grund der dickeren Nadel angemessen zu sein.

ZUR DIFFERENTIALDIAGNOSE DER TUMORTYPEN

Die Zytodiagnostik begnügte sich lange Zeit, durch die einfache Feststellung der Anwesenheit bösartiger Zellen, nur ein positives oder negatives Ergebnis zu bescheinigen. Mit wachsender Erfahrung hat man indessen bemerkt, in wie vielen Fällen auch der Typ des Tumors, von dem die genannten Elemente stammen, identifiziert werden kann. Dies ist keineswegs nur eine Frage von theoretischem Interesse, die nur den Morphologen betrifft, sondern es handelt sich hier um ein Problem von erheblicher Bedeutung, da die Prognose, die Behandlung und der Verlauf des Tumorleidens vom Tumortyp abhängen kann. "Die Metastasierungshäufigkeit ist bei den verschiedenen histologischen Typen recht unterschiedlich" (49, 2, 72). "Mit Ausnahme der Adenokarzinome scheint vielmehr ein reciprokes Verhältnis zwischen Differenzierungsgrad und Malignität vorzuliegen. Für die Metastasierungsneigung gilt: je unreifer, desto bösartiger" (21).

Das Plattenepithelkarzinom hat auf Grund seines langsamen Wachstums und der späten Metastasierung die größten Operabilitäts- und Überlebenschancen, das kleinzellige Karzinom auf Grund des schnellen Wachstums und der frühen Fernmetastasierung die geringsten (60).

Das Adenokarzinom und das vorwiegend polymorphzellige Karzinom stehen hinsichtlich ihrer Malignität zwischen dem undifferenziert-kleinzelligen- und dem Plattenepithelkarzinom (21). CESNIK (12) gibt bei resezierten Bronchialkarzinomen folgende 5 Jahres - Überlebensraten:

Plattenepithelkarzinom	33,6 %
Adenokarzinom	31,0 %
undifferenziertes Karzinom	24,3 %
kleinzelliges Karzinom	11,6 %

Die Anwendung von verfeinerten Biopsietechniken machte es in den letzten Jahren möglich, Gewebsmaterial aus Organgebieten zu gewinnen, die bis dahin nur durch eingreifende Operationen bioptisch zu erreichen waren. Eine differenzierte zytologische Diagnose wird daher immer bedeutungsvoller, je mehr die Zytologie im Bereich der Lungendiagnostik die primäre histologische Diagnose ersetzt, denn das therapeutische Vorgehen wird wesentlich vom Tumortyp abhängen. Die zytologische Diagnose muß daher Richtlinien für die einzuschlagende Therapie geben können.

In dem hier untersuchten Krankengut konnte in 85 % der Fälle im zytologischen Ausstrich der Tumortyp in Übereinstimmung mit dem histologischen Bild erkannt werden.

Die Ergebnisse anderer Autoren liegen zwischen 70 und 91 %:

ATAY und Gräfin von SCHLIEBEN (3,4)	91 %
GRUNZE (40)	70 %
JENNINGS und SHAW (47)	72 %
MORAWETZ (61)	72,6 %
SPJUT und Mitarbeiter (74)	79,3 %
WANDALL (77)	83 %

NASIELL (65) fand einen Unterschied in der Sicherheit der Typendiagnose bei der Punktions- und Exfoliativzytologie. In den Punktatausstrichen konnte er den Tumortyp in 54 % der Fälle bestimmen, während ihm dies in der Exfoliativzytologie in 86 % der Fälle gelang. Nach den hier gemachten Erfahrungen hat dagegen die Typendiagnostik im Punktat weit bessere Erfolgschancen, da dabei meist reichlich zusammenhängende Zellverbände zur Beur-

teilung kommen, wobei organoide Strukturen zu erkennen sind, während bei der Exfoliativzytologie einzeln liegende Zellen vorherrschen.

M. NAIB (64) gibt eine um 10 - 30 % kleinere Entdeckungsrate bei kleinzelligen Karzinomen an. Er verweist darauf, daß undifferenzierte Oat - cells gern mit degenerierenden Monozyten verwechselt werden.

Auch EBNER und Mitarbeiter (19,20) konnten in Sputumuntersuchungen kleinzellige Karzinome nur in einem Viertel der Fälle zytologisch richtig einordnen, im Gegensatz zu Plattenepithelkarzinomen, die in einem hohen Prozentsatz richtig erkannt wurden. Diese Erfahrung der genannten Autoren, die die PAPANICOLAOU - Färbung anwandten, konnten im vorliegenden Untersuchungsgut nicht bestätigt werden.

Es wurde allerdings bevorzugt die PAPPENHEIM - Färbung verwendet, die eine bessere Unterscheidung von Tumorzellen und Blutzellen ermöglicht. Bei Vergleich der zytologischen und histologischen Diagnose war festzustellen, daß in zytologischen Ausstrichspräparaten mehr differenzierte Karzinome diagnostiziert wurden, als in histologischen Schnitten.

Dies kann einmal daran liegen, daß im Gegensatz zum histologischen Schnitt bei einem sehr wenig differenzierten Karzinom an der Einzelzelle eher geringe Ausreifungstendenzen zu erkennen sind. Zum anderen ist eine völlige Übereinstimmung der zytologischen und histologischen Typendiagnose schon deshalb nicht möglich, weil die im Ausstrich erfaßten Zellen nicht unbedingt die Zellen des ganzen Tumors repräsentieren. So finden sich auch Diskrepanzen beim Vergleich der histologischen Diagnosen aus Schnitten von Bronchusbiopsiematerial und Operationspräparaten.

Nicht selten ist das histologische Bild bei genauer Stufenaufarbeitung außerordentlich variabel. "Es finden sich in ein- und demselben Tumor unterschiedlich differenzierte Zellbestände und Gewebsstrukturen. So können in einem Tumor z.B. alle Übergänge eines gut differenzierten Plattenepithelkarzinoms bis zum kleinzelligen entdifferenzierten Karzinoms gefunden werden". (21)

Auch MORAWETZ (61) beschreibt einen Übergang ein- und desselben Tumors vom zylinderzelligen, schleimbildenden Adeno- zum Plattenepithelkarzinom. BOGARDIN (6) konnte ebenfalls feststellen, daß nur bei 52 % der operierten Patienten mit oat - cell Karzinom das morphologische Bild ein gleichmäßiges war. REID und CARR (67) behaupteten sogar, daß nur 37 % aller Bronchialkarzinome eine einheitliche Struktur enthalten. Eine mit der Histologie nicht übereinstimmende zytologische Typendiagnose muß daher nicht unbedingt falsch sein, sondern es kann sich tatsächlich im zytologischen Ausstrich um einen anderen Tumorabschnitt handeln.

In der Mehrzahl der Fälle gelingt es jedoch mit gewissen Einschränkungen, vorallem bei mesenchymalen Geschwülsten, bei genügendem Zellmaterial aus dem Ausstrich Differenzierungsgrad und Form eines Tumors durchaus zuverlässig zu bestimmen.

URSACHEN FALSCH POSITIVER BEFUNDE

KAHLAU (50) meint, daß in der Zytodiagnostik eine falsch positive Diagnose grundsätzlich immer möglich ist, da es absolute Malignitätskriterien nicht gibt und wir über keine zuverlässige zyto- chemische Krebsreaktion verfügen. Im vorliegenden Untersuchungsgut wurde eine solch falsch positive Diagnose einmal bei der Auswertung eines Punktionsausstriches gestellt. Bei zunächst zweifelhaftem Ergebnis wurde bei der Wiederholung ein eindeutig positiver Befund (Gruppe V nach Pat.) erhoben. Im Resektionspräparat der Lunge ergab sich bei der histologischen Untersuchung kein Anhalt für Malignität. In 10 Schnitten, die aus den verschiedensten Teilen des Präparates entnommen wurden, wurden eine chronisch florierende, interstitielle Pneumonie, sowie atypisch proliferierende Alveolarepithelien gefunden. Die Rate falsch positiver Befunde liegt also im vorliegenden Untersuchungsgut bei 1 %. Auch in anderen zytologischen Zentren geht der Anteil der falsch positiven Diagnosen nicht über 1 % hinaus.

Es ist für den Kliniker sehr wichtig, die Ursachen der falsch positiven Resultate zu kennen, um zu vermeiden, daß allein aus einer zytologischen Krebsdiagnose weittragende therapeutische Konsequenzen gezogen werden. GRUNZE (34) und RINK (69) geben als Ursachen für falsch positive Befunde an:

1.) Chronische Entzündungen

Sie können so starke Zellalterationen verursachen, daß malignitätsverdächtige Stigmata vorgetäuscht werden. Besonders die

metaplastischen Plattenepithelien im Verlauf von chronischen Pneumonien, Tuberkulosen, Bronchiektasenleiden und Abszessen sind hier von Bedeutung. Erwähnt sei in diesem Zusammenhang auch, daß die Frage, ob Plattenepithelmetaplasien die Vorstufen eines Karzinoms darstellen, immer noch diskutiert wird.

2.) Atelektasen - Infarkte

Seltener verursacht die vermehrte Regeneration kubischer, respiratorischer Epithelien, wie sie z.B. bei Atelektasen und Infarkten vorkommt, diagnostische Schwierigkeiten.

3.) Röntgenbestrahlung - Zytostatika

Nach einer Röntgenbestrahlung und möglicherweise auch nach Zytostatikabehandlung können durch den Zerfall und die schwere Schädigung des Gewebes maligne erscheinende Zellen auftreten.

Die Anzahl falsch positiver Resultate kann sicher durch engsten Kontakt mit der Klinik extrem niedrig gehalten werden und zwar dergestalt, daß bei klinischen Verdachtsdiagnosen, von denen bekannt ist, daß sie besonders häufig zu zytologischen Irrtümern führen könne, vermehrt Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden sollten.

Außerdem sollte bei jeder Thorakotomie eine histologische Schnellschnittuntersuchung vorgenommen werden.

Ist es für den Kliniker aus den genannten Gründen wichtig zu wissen, wann ein falsch positives Ergebnis auftreten kann, so ist es für den Zytologen wichtig, wie er sich vor diesem schützen kann. Wie kann er Zellen mit entzündungsbedingten und proliferativen Veränderungen von neoplastischen trennen? Dazu ist es wichtig, die Zytologie gutartiger und entzündlicher Veränderungen genau zu kennen.

ZYTOLOGIE GUTARTIGER, ENTZÜNDLICHER UND PRÄKANZERÖSER VERÄNDERUNGEN DER BRONCHIALSCHLEIMHAUT

Nach FISCHNALLER (26) zeigt das Erscheinungsbild der malignen Zellen infolge primitiver Wachstumssteigerung und fehlender geordneter Differenzierung eine Polymorphie der Irregularität, das Erscheinungsbild der gutartigen reaktiven Zelle eine differenzierte Wachstumssteigerung und eine Monotonie der Irregularität.

Die Beachtung dieser für die tägliche zytologische Praxis nützlichen Regel wird in Zweifelsfällen vor unnötig falsch positiven Entscheidungen schützen, vorausgesetzt, der Untersucher ist mit den großen Variationsmöglichkeiten des Bronchialschleimhautepithels bei chronischer Entzündung vertraut.

Die entzündlich bedingten Änderungen sind nach MORAWETZ (61):

1.) Hyperplasie und Proliferation der Basal- und Becherzellen

2.) Veränderungen des Zylinderepithels

Verlust der Zilien, Zerstörung der Kutikularmembran, Auftreten mehrkerniger Flimmerepithelzellen (Reizformen), Kernirregularitäten, Kümmerformen.

3.) Hyperplasie und Proliferation des Epithels der terminalen Bronchiolen und Alveolen.

4.) Auftreten von Makrophagen, Riesenzellen und vermehrten, oft stark deformierten Leukozyten.

5.) Metaplasie der Bronchialschleimhaut

Metaplastische Veränderungen finden sich bei annähernd 50 % der chronisch entzündlichen Prozesse, wie chronische Bronchitis, Pneumonie, Tuberkulose und Bronchiektasen.

Unter Metaplasie der Bronchialschleimhaut versteht man die Umwandlung des Zylinderepithels in Areale von Plattenepithel.

Metaplastische Plattenepithelzellen sind rundlich, gelegentlich auch elliptisch. Der Kern ist zentral gelegen, pyknotisch, das Plasma azidophil. Die typisch metaplastische Zelle kann auf Grund ihres weitaus kleineren Kerns, der zumeist fehlenden stärkeren Anisokaryose und der nur wenig gestörten Kernzytoplasmarelation von Zellen eines Plattenepithelkarzinoms unterschieden werden.

Auf Grund der großen zytologischen Treffsicherheit wurde in der Chirurgischen Universitätsklinik München auch operiert, wenn nur ein zytologisch positiver Befund ohne histologische Bestätigung vorlag. Wegen der

lokalen Gegebenheiten der Lungentumoren muß die morphologische Diagnose durch die Zytologie für das therapeutische Vorgehen richtungsweisend sein.

URSACHEN FALSCH NEGATIVER ZYTOLOGISCHER ERGEBNISSE

Echte falsch negative Ergebnisse liegen im allgemeinen in der Lungenzytologie gar nicht vor, da die ausgewerteten Ausstriche tatsächlich keine Tumorzellen enthalten. Das heißt, der Fehler liegt nicht beim Zytologen, sondern schon bei der Materialgewinnung, also bei den klinischen Überlegungen und Vorarbeiten. Daß Tumorzellen im Ausstrich von einem Zytologen verkannt werden, kommt nach GRUNZE (38) relativ selten vor. Deshalv ist für den Kliniker wichtig, die Ursachen für falsch negative Ergenisse zu kennen, um die erfolgversprechende Untersuchungsmethode aussuchen zu können.

Bei Punktionen ist die Fehlursache für falsch negative Resultate wohl meistens darin zu suchen, daß der Tumorherd nicht getroffen wurde, was gerne bei feinen, diffusen Verschattungen in der Lunge geschehen kann. Bei gutartigen Tumoren kann die intakte bindegewebige Organisation dieser Geschwülste die Loslösung der Einzelzelle aus dem Verband so erschweren, daß man auch bei der direkten Punktion manchmal nur ungenügendes Untersuchungsmaterial erhält.

In der Exfoliativzytologie sind nach EBNER (19) vorallem folgende Ursachen für falsch negative Ergebnisse verantwortlich:

1.) Tumoren schilfern keine Zellen ab

Dies gilt für alle Sarkome, aber auch gutartige Tumoren. So konnten wir in unserer Fallserie 3 Sarkome und 1 Bronchialadenom nur durch Punktion zytologisch erfassen. Die Lungenadenomatose zeigt ebenso in konstant einem Drittel der Fälle keine Abschilferung, während 2/3 reichlich exfoliieren (61,62).

2.) Tumorzellen gelangen nicht ins Bronchiallumen

Das gilt im Anfangsstadium für alle extramural wachsenden, metastatischen Lungentumoren, aber auch für zahlreiche Narbenkarzinome. Diese sind wesentlich besser mit der Punktionszytologie zu erfassen. Auch intramural wachsende primäre Karzinome haben im Anfangsstadium keine Verbindung zum Lumen und ergeben falsch negative Ergebnisse auf Grund der fehlenden Abschilferung. KNIPPING (52) bemerkt auch, daß nekrotische Massen und derbe Schwarten, die dem Tumor aufgelagert sind, verhindern, daß Tumorzellen ins Bronchiallumen gelangen.

3.) Tumorzellen gelangen wegen Bronchusstenosen nicht in die Hauptbronchien

Dies spricht in der Hauptsache für eine bereits eingetretene große Ausdehnung des Tumors.

4.) Entzündung und Detritisierung

"Begleitende Entzündungen und Detritisierung des Untersuchungsmaterials führen zu allzu strengen Maßstäben des Untersuchers" (24,38). Diese Fehlerquelle gilt auch für die Funktionszytologie.

5.) Lage der Tumoren

Je peripherer die Tumoren ihren Sitz haben, umso ungünstiger werden die Chancen, sie mit der Exfoliativzytoligie zu entdecken.

In dem vorliegenden Untersuchungsgut konnten 3 gutartige und 2 bösartige Tumoren zytologisch nicht erfaßt werden. Bei einem Ausstrich eines malignen Tumors wurde infolge der vorhergehenden Röntgenbestrahlung ein zu strenger Maßstab an die Malignitätskriterien angelegt.

BEMERKUNGEN ZUR FRÜHDIAGNOSE

Noch ist der Weg weit bis zu einer echten Frühdiagnose des Bronchialkarzinoms.

Nur 30 % der Karzinompatienten konnten noch operiert werden, der Durchschnitt der Fünfjahresheilung liegt nach FRENZEL (30) nicht über 20 - 35 %.

Diese niedere Operabilitätsquote liegt nicht an einer begrenzten Leistungsfähigkeit der zytologischen Methoden. Alle operablen Tumoren in der vorliegenden Untersuchungsreihe wurden zytologisch erfaßt, ebenso alle peripheren Tumoren, von denen 60 % operabel waren. Vielmehr liegt der Grund darin, daß die Patienten zu spät zur diagnostischen Abklärung kommen.

Es werden immer wieder zytologische Vorsorgeuntersuchungen gefordert, ähnlich der gynäkologischen Krebsvorsorge. Man denkt dabei an vorsorgliche Sputumuntersuchungen. Es bestünde damit prinzipiell die Möglichkeit eines Tumorzellnachweises zu einem Zeitpunkt, in dem die klinischen und röntgenologischen Untersuchungsmethoden noch keinen Hinweis auf ein Bronchialkarzinom zu geben vermögen, GRUNZE (40) und DOBRAY (14) berichten davon. So beeindruckend auch eine solche Situation ist, um so enttäuschender wird es sein, wenn der Tumor sich nicht lokalisieren läßt. Man ist dann gezwungen, mit der Operation so lange zu warten, bis sich der Tumorsitz entweder endoskopisch oder röntgenologisch bestimmen läßt. RINK (69) meint jedoch, daß der praktische Wert einer solchen Frühdiagnose dann in Frage gestellt wird.

Abgesehen davon, daß routinemäßige Untersuchungen des Sputums zur Zeit wegen des enormen Arbeits- und Perso-

nalaufwandes gar nicht durchgeführt werden können, glaubt GRUNZE (39) auch, daß die Trefferquote der alleinigen Sputumuntersuchung zu gering ist und zu einer nicht vertretbaren Zahl von falsch negativen Ergebnissen führen würde. Dies könnte die Betroffenen veranlassen, in einem falschen Sicherheitsgefühl bestärkt, selbst beim Auftreten von Symptomen den Arzt nicht aufzusuchen.

Aus den genannten Gründen wird wieder mehr wert auf die prophylaktische Röntgen - Reihenuntersuchung gelegt. Haben diese Röntgenuntersuchungen erst mal zur Entdeckung von symptomlosen, verdächtigen Herden geführt, so bieten die zytologischen Möglichkeiten nach Meinung von GRUNZE (36), eine der wirksamsten Methoden, die Natur des Herdes abzuklären. Von einem 3-jährigen Röntgenversuch berichtet uns BRETT (9): 30 000 Männer wurden 1/2-jährlich geröntgt. Ergebnis: 43,6 % der entdeckten Bronchialkarzinome waren operabel.
30 000 Männer wurden am Anfang und Ende des Versuches geröntgt. Das Ergebnis fällt mit 29 % operabler Bronchialkarzinome ab. Die durchschnittliche Lebenserwartung nach der Diagnosestellung betrug in der Testgruppe 2,5 Jahr, in der Kontrollgruppe 1,2 Jahre.

Von Reihenuntersuchungen im jährlichen Abstand bei Zigarettenrauchern über 40 Jahre (12 000 Personen) berichtet JOHNSTON (48), daß es sich bei 61 % der entdeckten Bronchialkarzinome um periphere Lagen handelte. 74 % der Karzinome waren operabel. Bei der Untersuchung von 20 000 Patienten, die bereits Symptome, wie Hämptoe und Schmerzen aufwiesen, konnte er 117 Karzinome nachweisen, 24 % waren operabel. In 18,4 % der Fälle lagen periphere Tumorlagen vor.

Obige Zahlen widerlegen deutlich das Argument, daß die prophylaktische Röntgen-Reihenuntersuchung zu

spät komme. So erweist sich manches, was man schon verwarf, als nützlich, wenn sich die methodischen und organisatorischen Verhältnisse ändern. Dazu gehört die prophylaktische Röntgenuntersuchung. Vielleicht wird dasselbe mit der Sputumuntersuchung geschehen, wenn die Auswertung durch den Computer entscheidende Fortschritte macht. Bis dahin ist es allerdings noch weit und wir dürfen nicht tatenlos zusehen, wie die Lungenkrebsmortalität ständig steigt. Vom Jahre 1952 bis 1962 hat sie sich nach KAHLAU (50) genau verdoppelt.

Eine halbjährliche Röntgen - Reihenuntersuchung für alle besonders gefährdeten Personen - Raucher zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr - und eine anschließende gezielte, intensive Zytodiagnostik bei verdächtigen Herden, wäre ein großer Schritt nach vorne in dem Kampf gegen das Bronchialkarzinom.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei 182 Patienten mit röntgenologisch unklaren Lungen- und Mediatinalbefunden wurden im Rahmen der Bronchoskopie neben den üblichen Probeexcisionen, gezielte, zytologische Untersuchungen durchgeführt. Durch kombinierte Anwendung von transbronchialer, wie transthorakaler Feinnadelpunktion und gezielter Katheterabsaugung wurde bei 96 malignen Tumoren eine zytologische Treffsicherheit von 97 % erreicht. Nur in 45 % der Fälle konnten durch Probeexcisionen bei Broncho- und Mediastinoskopie Tumormaterial gewonnen werden.

Thorakotomie und Mediastinoskopie wurden weitgehend durch die kompliktionsloseren Punktionen mit anschließender zytologischer Untersuchung des Aspirats verdrängt.

Den einzelnen Untersuchungsmethoden zur zytologischen Untersuchung kam eine unterschiedliche Wertigkeit zu. Mit der transbronchialen Punktion wurde eine Trefferquote von 81 % erzielt. Diese war relativ unabhängig von der Lage des Tumors. Die Trefferquote der Katheterabsaugungen lag bei 66 %. Mit 73 % richtig positiven Diagnosen hatte die Katheterabsaugung eine gute Aussagekraft bei zentralen Tumoren. Gering war ihr Wert bei peripheren Lagen mit einer Trefferquote von nur 36 %.

Bei peripheren Rundherden erwies sich die transthorakale Punktion als besonders aussagekräftig. Der Anteil peripherer Tumoren lag bei 25 %, davon waren 6o % operabel.

Die zytologische Differenzierung der verschiedenen Tumorformen ergab in 85 % der Fälle eine Uebereinstimmung mit dem histologischen Befund. Auf die für den jeweiligen Tumortyp spezifischen Zellmerkmale wurde näher eingegangen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Ackermann, L.V., J.A. Del Regato:
Cancer C.V. Mosby Comp., St. Louis (1962)

2. Albertini, A.v.: Histologische Geschwulstdiagnostik
Stuttgart Georg Thieme (1957)

3. Atay, Z., Gräfin von Schlieben:
Zytologische Diagnostik des Bronchialkarzinoms
Der Internist 11, 327 (197o)

4. Atay, Z., Gräfin von Schlieben:
Zytologie intrathorakaler Organe
Das Medizimische Laboratorium XXII, 2 (1969)

5. Bauchhenss, G.: Bedeutung der Sputumuntersuchung für die Frühdiagnose des Bronchialkarzinoms
Der Chirurg 7, 3o3 (1964)

6. Bogardin, L.: Zitiert aus Morawetz, Fl, Probleme der pulmonalen Zytodiagnostik
Krebsarzt 2, 81 (1966)

7. Borst, M.: Z. Krebsforschung 4o, 3 (1954)

8. Brandt, H.-J., Z. Atay, A. Gabler:
Gefahren bioptischer Untersuchungen bei Verdacht auf Lungenkrebs
GBK - Mitteilungsdienst 2, 157 (1968)

9. Brett, G.Z.: Brit. med. J. 4, 26o (1969)

1o. Cardozo, P.L.: Die moderne klinische Zytologie in der Krebsdiagnostik Vortrag, gehalten anläßlich des 3o. Fortbildungskurses in Regensburg am 25. Mai 1963

11. Cardozo, P.L., S. De Graaf, M.J. De Boer, N.Doesburg, und P.D. Kapsenberg: The Results of Cytology in 1ooo Patients with Pulmonary Malignancy Acta Cytologica 11, 2, 12o (1967)

12. Cesnik, H.: Was erreicht die operative Bronchialkarzinombehandlung heute? Ärztliche Fortbildung 1, 25 (1971)

13. Djelali, D.: Die zytologische und histologische Diagnose des Lungenkrebses bei endoskopisch gewonnenem Material Ref. Bulletin Schweizer Krebsliga 3, 2 (1968)

14. Dobray, Gabor Sassy; The Evaluation of Cytology in the Early Diagnosis of Pulmonary Carcinoma Acta Cytologica 14, 2, 95 (197o)

15. Donaldson, R.: The Practicable Application of the Microscope to the Diagnosis of Cancer Amer. J. Med. Sci. 25, 43 (1853)

16. Donné, Al: Cours de microscopie complémentaire des études médicales. Paris 1845, Baillière et Fils

17. Dudgeon, L.S., C.H. Wrigley:
On the Demonstration of Particles of Malignant Growth in the Sputum by Means of the Wet - Film Method
J. Laryng. and Otol. 5o, 752 (1935)

18. Ebert, H.: Bruns' Beitrag klin. Chirurgie 2o4, 494 (1962)

19. Ebner, H., W. Thorban:
Fehlerquellen und Grenzen der Zytodiagnostik bei Bronchialkarzinom
Thoraxchirurgie 13, 225 (1965)

2o. Ebner, H.J., H.R. Schoen und W. Sandritter:
Wert der routinemäßigen auf drei verwertbaren Einsendungen begrenzten Sputumzytologie für die Diagnose des Bronchialkarzinoms
Thoraxchir. 15, 337 (1967)

21. Eck, H., R. Haupt, G. Rothe:
Die gut- und bösartigen Lungengeschwülste. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Atmungswege und Lungen, 4.Teil, Springer Verlag (1969)

22. Ehrlich, P.: Die Anämie. I Normale u.path.Histologie des Blutes. II Klinik der Anämien
Wien 19oo

23. Feldmeier, C.A.:Differentialdiagnostische Möglichkeiten zur Erkennung und Differenzierung von Lungenerkrankungen
Dissertation, Chir. Universitätsklinik München (197o)

24. Felten, F.W.: Zytodiagnostik beim Lungenkrebs
Klinik der Lungenkrankheiten
Hrsgb.: Knipping, H.W., H.Rink,
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart
(1964)

25. Fennexxy, J.J. und Mitarbeiter:
The Bronchial Brushing Technique
for Obtaining Cytologic Specimens
from Peripheral Lung Sesions
Acta Cytologica 14, 1, 25 (197o)

26. Fischnaller, M.: 1. Tagung der deutschen Gesellschaft für angewandte Zytologie
vom 5. - 7. Sept. 1963,
Verlag Dr. Ernst Adolg Müller,
München (1964)

27. Flavell, G.: Brit. med. J. 2, 224 (1962)

28. Franzén: Zitiert nach G.P. Rosemond,
W.E. Burnett, J.H. Hall:
Radiology 52, 5o6 (1949)

29. Frenzel, H., W. Papageorgiou:
Deutsche Medizinische Wochenschrift 89, 368 (1964)

3o. Frenzel, H.: Zur Frühdiagnose des Bronchial-Karzinoms
Der Kassenarzt 535 (197o)

31. Friedel, H.: Die Katheterbiopsie des peripheren Lungenrundherdes
Tub. Biblioth. 99, Barth,
Leipzig (1961)

32. Grundmann, E.: Das Bronchialkarzinom aus der Sicht des Pathologen
Hippokrates 38, 1,1(1967)

33. Grunze, H.: Klinische Zytologie der Thoraxkrankheiten
Ferdinand Enke, Stuttgart (1955)

34. Grunze, H.: Zytologie von Bronchien, Lunge und Mediastinum
Internationales Symposium über klinische Zytodiagnostik in Erlangen 1957
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1958)

35. Grunze, H.: Die Klinische Zytologie in der Diagnostik von Thoraxkrankheiten
Materia Medica Nordmark 11, 12 (1959)

36. Grunze, H.: A Critical Review and Evaluation of Cytodiagnosis in Chest Diseases
Acta Cytologica 4, 175 (1960)

37. Grunze, H.: Tumoren der Thoraxorgane
in: Diagnostik der Geschwulstkrankheiten
Herausgeber: Bartelheimer, H., H.-J. Maurer
Stuttgart (1962)

38. Grunze, H.: Zytodiagnostik der Lunge
1. Tagung der Deutschen Gesellschaft für angewandte Zytologie in München Sept. 1963
hsg.: von W.Bickenbach, Verlag Dr.Ernst Müller, München 1964

39. Grunze, H.: Derzeitiger Stand der Zytodiagnostik bei Erkrankungen des Thorax
Deutsche Medizinische Wochenschrift 91, 34, 1476 (1966)

4o. Grunze, H.: Methoden und Indikationen bioptischer Untersuchungen bei Verdacht auf Lungenkrebs
GBK - Mitteilungsdienst 5, 2, 82 (1968)

41. Hampeln, P.: Zur Symptomatologie und Diagnose der primären malignen Lungentumoren
Mitt. Grenzgeb. Med. u.Chir.
31, 672 (1919)

42. Hartmann, P.: Bemerkungen zur Bronchialzytologie
Internationales Symposium über klinische Zytoldiagnostik 1957 in Erlangen
Thieme Verlag Stuttgart (1958)

43. Hartmann, P.: Die Zytologie des Bronchialsekrets
Stuttgart, Georg Thieme Verlag (1955)

44. Haußer, R.: Deutsche Medizinische Wochenschrift
9o, 18o9 (1965)

45. Hengstmann, H.: A) Die Möglichkeiten einer zytologischen Krebsdiagnostik
Neue Medizinische Welt 7, 1 (195o)
B) Die Zytodiagnose des Bronchail-Karzinoms mit Hilfe der gezielten Bronchialabsaugung. Zeitschrift Klinische Medizin 15o, 283 (1953)

46. Hopmann, G., R.W. Felten:
Bronchuskrebs und zytologische Diagnostik
Therapiewoche 35, 1229 (1967)

47. Jennings, R.C. und K.M. Shaw:
The Value of Cytological Examination of the Sputum in the Diagnosis of Carcinoma of the Bronchus
Thorax 8, 288 (1953)

48. Johnston, R.H.: Symptoms and Survival in Lung Cancer
Lancet, 588 (1968)

49. Kahlau, G.: Der Lungenkrebs
Ergebn. allg. Path. path. Anat. 37, 258 (1954)

5o. Kahlau, G.: Über die Zytodiagnostik des Lungenkrebses
Fortschr. Med. 84, 15, 571 (1966)

51. Kahlau, G.: Zytodiagnostik des Bronchial-Karzinoms
Therapiewoche 12, 491 (1968)

52. Knipping, H.W.: Die Zytodiagnostik
In: Klinik der Lungenkrankheiten
hrsg. von Rink H., H.W. Knipping
F.K. Schattauer, Stuttgart (1964)

53. Koss, L.G.: Die zunehmende Bedeutung der Zytodiagnostik
Krebsarzt 17, 195 (1962)

54. Koss, L.G., R. Durfee:
Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases
Philadelphia, Pa. J.B. Lippincott Company (1961)

55. Lauby, V.W., W.E. Burnett, G.P. Rosemond, R. Tyson:
Value and Risk of Biopsy of Pulmonary Lesions by Needle Aspiration Twenty-one Years Expérience
J. Thoracic and Cardiovasc. Surg. 49, 1, 159 (1965)

56. Lebert, M.: Traité practique des maladies cancéreuses et des affections curable confondues avec le cancer
Paris, 1851, J.B. Baillière

57. Long, N.L.: Sputum Cytology in the Diagnoses of Curable Lung Cancer
Acta Cytologica 7, 85 (1963)

58. Ludes, H.: Fehldiagnosen bei Lungenkrankheiten
Diagnostik 2, 12, 445 (1968)

59. Martin, H.E. and E.B. Ellis:
Aspiration Biopsy
Surg. Gynec. and Obstet. 59, 578 (1934)

6o. Mavromatis, F.: Zur Differentialdiagnose der Tumortypen des Bronchialkarzinoms im zytologischen Ausstrich nach Papanicolaou
Thoraxchirurgie 12, 412 (1965)

61. Morawetz, F.: Probleme der pulmonaten Zytodiagnostik
Krebsarzt 21, 2, 81 (1966)

62. Morawetz, F.: Die Bedeutung der Zytologie für die moderne Lungenklinik
Krebsarzt 22, 156 (1967)

63. Mueller, J.: Über den feineren Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste
Berlin 1838, Reimers

64. Naib, Z.M.: Pitfalls in the Cytologic Diagnoses of Oat Cell Cardinoma of the Lung
Acta cytol. 8, 1, 34 (1964)

65. Nasiell, M.: Diagnoses of Lung Cancer by Aspiration Biopsy and a Comparision between this Method an Exfoliative Cytology
Acta Cytologica 11, 2, 114 (1967)

66. Papanicolaou, G.N.:
Diagnoses of Uterine Cancer by the Vaginal Smear
New York, 1943 Commonwealth Fund

67. Reid, J.D., A.H. Carr:
The Validity and Value of Histological and Cytological Classifecation of Lung Cancer
Cancer Philad. 14, 673 (1961)

68. Remé, H., H. Ebert, O. Schwarzer:
Indikationen und Kontraindikationen, Nutzen wie Gefahren der Lungenbiopsie
Deutsche Med. Wochenschrift
88, 6, s61 (1963)

69. Rink, H.: Der Lungenkrebs
Stuttgart, Schattauer Verlag 1965

7o. Rosemond, G.B., W.E. Bennet, J.H. Hall:
Value and Limitations of
Aspiration Biopsy for Lung Lesions
Radiology 52, 5o6 (1949)

71. Schiepatti, E.: Mediastinal Lymph Node Puncture
Through teh Tracheal Carina
Surg. Gynec. Obst. 1o7, 243 (1958)

72. Siegenthaler, W.:Das Adenokarzinom der Lunge
Schweizer Medizinische Wochenschrift
85, 29 (1955)

73. Simecek, C.: Cytological Investigation of
Intrathoracic Lymph Nodes in
Carcinoma of the Lung
Thorax 21, 369 (1966)

74. Spjut, H.J., D.J. Fier, L.V. Ackermann:
Exfoliative Cytology and Pulmonary
Cancer
J. Thorac. Surg. 3o, 9o (1955)

75. Streicher, H.-J.: Möglichkeiten und Grenzen klinischer Zytodiagnostik
Med. Welt 34, 1658 (1961

76. Wagner, G.: Krebserkankungen und Krebssterblichkeit
Therapiewoche 9, (1971)

77. Walshe, W.H., H.H. Wandall:
A Study on Neoplastic Cells in Sputum
Acta chir.Scand. Stockholm 91, Suppl. 93, 1 (1944)

78. Warburg, O.: Zitiert aus Hopmann / Felten (1966)
Therapiewoche 35, (1967)

79. Wuhrmann, F.: Zur Diagnostik von Geschwülsten aus Punktaten und Sekreten
Münchner Med. Wochenschrift 84, 860 (1937)

80 Zimmer, S.: Die Entwicklung der Lungenzytologie seit 1965
Archiv für Geschwulstforschung
Teil I: 33, 2, 189 (1969)
Teil II: 33, 3, 283 (1969)

Herrn Professor Dr. M. EDER und
Frau Dr. E. FINSTERER danke ich
für die Überlassung des Themas und
besonders für die jederzeit freund-
liche Beratung und Unterstützung
bei der Ausführung der Arbeit

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. R. ERPENBECK,
der mich in allen Fragen, die das Gebiet
der Chirurgie berührten, bestens bera-
ten hat.

LEBENSLAUF

Ich, Helmuth Wolfgang Gahbauer, bin am 5. März 1947 als zweiter Sohn des prakt. Arztes, Dr. Alfred Gahbauer und seiner Ehefrau Erna, geb. Fluhr, in Augsburg geboren.

Vom September 1953 bis Juli 1957 besuchte ich die Volksschule Stadtbergen bei Augsburg, Im September 1957 trat ich in das Peutinger - Gymnasium Augsburg über, wo ich im Juni 1966 mein Abitur ablegte.

Im November 1966 begann ich an der LUDWIG - MAXIMILIAN - Universität in München mein Medizin - Studium. Nach dem SS 67 legte ich dort das Vorphysikum und nach dem WS 68/69 das Physikum ab. Im März 1972 werde ich mit dem Staatsexamen beginnen.